

Université de Montréal

Étude sur l'oxygénation des lits capillaires du disque optique au cours du cycle menstruel chez les femmes

par

Jessy Hilal

École d'optométrie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences de la vision

Décembre, 2011

© Jessy Hilal, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Étude sur l'oxygénation des lits capillaires du disque optique au cours du cycle
menstruel chez les femmes**

présenté par :
Jessy Hilal

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Jean-François Bouchard, président-rapporteur
Vasile Diaconu, directeur de recherche
Elvire Vaucher, membre du jury

Résumé

Il est connu qu'on retrouve chez les femmes en post-ménopause un risque plus important de développer des maladies oculaires comparativement aux hommes du même groupe d'âge. Il semble que les changements hormonaux, et en particulier la baisse importante des niveaux d'estradiol, secondaires à la sénescence folliculaire constituent un facteur étiologique à long terme. Cela étant, il est légitime de se demander si les variations des niveaux d'hormones sexuelles endogènes peuvent également occasionner des effets à court terme sur les tissus de l'œil. Cette interrogation constitue d'ailleurs le motif principal de l'élaboration de la présente étude.

Sachant qu'il se produit chez les femmes non ménopausées des variations continues des niveaux d'hormones sexuelles stéroïdiennes au cours de leur cycle menstruel, des femmes en âge de procréer ont été recrutées comme sujets d'étude. Dans un deuxième temps, afin de trouver le paramètre d'intérêt, on a effectué une revue de la documentation scientifique qui révèle un fait bien établi : les estrogènes favorisent la vasodilatation des vaisseaux sanguins par l'intermédiaire du monoxyde d'azote, et permettent, par le fait même, l'accroissement du débit sanguin tissulaire. Or, comment mesurer des variations de débit sanguin dans des tissus oculaires? Comme il est expliqué dans la discussion du présent mémoire, les variations d'oxygénation dans un organe dont le métabolisme est relativement stable sont le reflet de variations de débit sanguin. Grâce à une technique de mesure basée sur la spectroréflexométrie, il est possible de mesurer le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2) des lits capillaires du disque optique. En observant les

variations du taux d'oxyhémoglobine au cours du cycle menstruel chez les sujets, on peut ainsi mesurer l'effet des variations hormonales cycliques sur l'irrigation des tissus oculaires.

En somme, l'objectif de cette recherche est de mieux comprendre, en suivant le cycle menstruel des femmes, l'effet des hormones sexuelles endogènes sur l'oxygénation des lits capillaires du disque optique. Étant à la base du métabolisme de l'œil, l'apport en oxygène et en divers substrat véhiculés par la circulation sanguine est important au maintien de la santé oculaire. L'éclaircissement du lien entre les hormones et l'oxygénation de la rétine constituerait un avancement important, puisqu'il permettrait de comprendre pourquoi certaines atteintes oculaires, comme la cécité, touchent davantage les femmes.

Les résultats de cette étude ont démontré que le taux d'oxyhémoglobine mesuré dans les lits capillaires du disque optique de l'œil ne subit pratiquement pas de variations significatives durant le cycle menstruel lorsqu'on considère les incertitudes des valeurs mesurées. Également, on observe une variabilité similaire des taux d'oxyhémoglobine mesurés chez les femmes en âge de procréation et chez les hommes du même groupe d'âge. Cela suggère que les changements hormonaux cycliques, qui ne se produisent que chez les femmes, n'occasionnent probablement pas de variation significative mesurable du taux d'oxyhémoglobine. Bref, malgré les effets possibles des estrogènes sur le diamètre artériolaire, il semble que les mécanismes locaux de régulation du débit sanguin tissulaire maintiennent un état d'équilibre propre au tissu irrigué et adapté aux besoins métaboliques locaux.

Mots clés : oxyhémoglobine, oxygénation du nerf optique, maladies oculaires, hormones sexuelles stéroïdiennes, cycle menstruel.

Abstract

Postmenopausal women, when compared to men from the same age group, are more prone to develop ocular disease. It is thought that long term hormonal changes caused by ovarian senescence, and especially the drop in estradiol, are the etiological mechanism by which this phenomenon occurs. Whether variations in the levels of endogenous sexual hormones can produce short term effects in the tissues of the eye is less understood and, therefore, constitutes the main reason for carrying out the present study.

Given that non menopausal women have repeated short term changes in the levels of sex steroid hormones during their menstrual cycle, we have recruited such women as study subjects. We also reviewed the scientific literature to establish what would be the parameter of interest and found a well characterised phenomenon: estrogens promote vasodilation by increasing nitrogen oxide production and thus promote a rise in blood flow. As to measuring variations in blood flow within the eye, it was explained in the discussion of the present memoir that changes in the oxygenation of an organ with a constant metabolism are induced by changes in the blood flow irrigating that organ. Using a method based on spectrophotometry, it is possible to measure oxyhaemoglobin levels (HbO_2) in the capillaries of the optic disc. By studying the variation of the HbO_2 levels during the menstrual cycle, we can appreciate the effect of the cyclic hormonal changes on the ocular blood flow.

The supply in oxygen and nutrients brought to an organ by its blood flow is essential for its metabolism. Therefore, the discovery of a correlation between sex hormone levels and

the oxygenation of the retina would prove to be an important step towards understanding the higher frequency of certain ocular diseases in postmenopausal women, as compared to men of the same age group.

The results of our study show that HbO₂ levels in the capillary beds of the optic disc do not undergo statistically significant variations during the menstrual cycle. The same results were found, during a similar observational period, for male subjects used in the study as controls. These results suggest that cyclic variations in the levels of sex hormones, which occur only in nonmenopausal women, do not induce significant changes in the oxygenation of the optic disc. In short, despite the possible effect of estrogens on the arteriolar diameter, it seems that local regulatory mechanisms of the blood flow maintain a tissue in a state of equilibrium that is adapted to its specific metabolic demand.

Keywords: oxyhemoglobin, optic nerve disease, ocular disease, sex steroid hormones, menstrual cycle.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	vi
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures.....	xv
Liste des abréviations.....	xvii
Remerciements.....	xx
 Chapitre I. Introduction et physiologie.....	 1
I.1. Le système endocrinien.....	2
I.1.a. Vue d'ensemble du système hormonal.....	3
I.1.a.i La glande pituitaire.....	4
I.1.a.ii L'hypothalamus.....	4
I.1.a.iii La thyroïde et les parathyroïdes.....	4
I.1.a.iv Les glandes surrénales.....	5
I.1.a.v Le pancréas.....	5
I.1.a.vi Les glandes ovariennes.....	5
I.1.a.vii Les glandes testiculaires.....	6
I.1.b. Les hormones peptidiques.....	7
I.1.b.i L'hormone folliculostimulante (FSH)	7
I.1.b.ii L'hormone lutéinisante (LH)	7
I.1.c. Les hormones sexuelles stéroïdiennes.....	8
I.1.c.i Les estrogènes.....	9
I.1.c.ii La progestérone.....	10
I.1.c.iii La testostérone.....	11
I.1.d. Le système endocrinien chez l'homme.....	11
I.1.d.i Axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.....	11
I.1.e. Système endocrinien chez la femme en âge de procréer.....	12
I.1.e.i L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.....	12

I.1.f. Le cycle menstruel.....	14
I.1.g. Femmes en ménopause.....	17
I.1.h. Mode d'action des hormones sexuelles stéroïdiennes.....	17
I.1.h.i Mode d'action génomique.....	18
I.1.h.ii Mode d'action non génomique.....	18
I.1.i. Les récepteurs des hormones sexuelles stéroïdiennes.....	19
I.1.i.i Les récepteurs estrogéniques.....	21
I.1.i.ii Les récepteurs de la progestérone.....	22
I.1.i.iii Les récepteurs des androgènes.....	23
I.2. Oxygénation des tissus.....	24
I.2.a. Interface alvéolo-capillaire.....	25
I.2.b. Transport de l'oxygène dans le sang.....	28
I.2.c. Hémoglobine.....	29
I.2.d. Transport de l'oxygène par l'hémoglobine.....	31
I.2.d.i Les conditions diminuant l'affinité de l'hémoglobine pour l'O ₂	33
I.2.d.i.a Augmentation du CO ₂ et diminution du pH.....	33
I.2.d.i.b Augmentation du 2,3-diphosphoglycérate.....	33
I.2.d.i.bAugmentation de la température.....	33
I.2.e. Transport du CO ₂ dans le sang.....	35
I.3. La vascularisation.....	36
I.3.a. Contrôle du débit sanguin au niveau tissulaire.....	37
I.3.a.i Cellule musculaire lisse.....	37
I.3.a.ii Facteurs pouvant modifier le diamètre artériolaire en influençant la contraction des CML.....	38
I.3.a.iii Facteurs locaux affectant le tonus artériolaire.....	39
I.3.a.iv Facteurs neurologiques affectant le tonus artériolaire.....	42
I.3.a.v Facteurs hormonaux affectant le tonus artériolaire.....	43
I.3.a.v.a Influence des estrogènes.....	43
I.3.a.v.b Influence de la progestérone.....	43
I.3.a.v.c Influence de la testostérone.....	46
I.3.b. Autorégulation du débit sanguin dans les tissus.....	46

I.3.c.	Les capillaires.....	48
I.3.c.i	Les péricytes.....	49
I.3.c.ii	Régulation active du diamètre capillaire.....	50
I.3.c.iii	Niveau d'action de l'estrogène dans le phénomène de vasodilatation	52
I.3.d.	Détection d'un changement du débit sanguin.....	52
I.3.d.i	Métabolisme.....	53
I.3.d.ii	Évaluation du débit.....	54
I.3.d.iii	Modulation du débit par vasodilatation ou vasoconstriction.....	55
I.4.	L'œil.....	57
I.4.a.	L'anatomie de l'œil.....	57
I.4.a.i	La cornée.....	57
I.4.a.ii	La sclère.....	58
I.4.a.iii	L'humeur aqueuse.....	58
I.4.a.iv	Le corps ciliaire.....	58
I.4.a.v	L'iris.....	59
I.4.a.vi	Le cristallin.....	59
I.4.a.vii	Le vitré.....	60
I.4.a.viii	La rétine.....	60
I.4.a.ix	Le nerf optique.....	61
I.4.a.x	La choroïde.....	62
I.4.b.	La circulation oculaire.....	62
I.4.c.	Les maladies oculaires.....	62
I.4.c.i	Quelques chiffres sur les maladies oculaires.....	63
I.4.c.ii	Quelques maladies oculaires touchant plus fréquemment les femmes que les hommes.....	64
I.4.c.ii.a	La cataracte.....	64
I.4.c.ii.b	Le glaucome.....	65
I.4.c.ii.c	La dégénérescence maculaire liée à l'âge.....	66
I.4.d.	La sécheresse oculaire.....	67
I.4.e.	Les effets du cycle menstruel sur les fonctions de l'œil.....	68
I.5.	Objectif et Hypothèse.....	70
I.5.a.	Objectif.....	70
I.5.b.	D'autres études en lien avec notre domaine de recherche.....	71

I.5.c. Hypothèse.....	72
Chapitre II. Protocole.....	74
II.1. Protocole expérimental.....	75
II.1.a. Les critères de sélection.....	76
II.1.b. Les critères de sélection spécifiques aux femmes.....	76
II.1.c. La durée de l'étude.....	76
II.1.d. Le déroulement de la première séance pour chaque femme.....	77
II.1.e. Le déroulement de chaque séance.....	77
II.1.e.i Calibrage de l'appareil de mesure de la réflectométrie.....	77
II.1.e.ii Dilatation pupillaire.....	78
II.1.e.iii La prise des mesures.....	78
II.1.e.iv Tests complémentaires.....	79
Chapitre III. Résultats et Discussion.....	81
III.1. Évolution des taux d'HbO ₂ chez les femmes en fonction du cycle menstruel.....	83
III.2. Évolution des taux d'HbO ₂ en fonction des jours d'expérimentation chez Les hommes.....	90
III.3. Évolution des taux d'HbO ₂ en fonction du cycle menstruel.....	99
III.4. Relation entre le taux d'HbO ₂ mesuré et la courbe théorique de la variation des niveaux d'estradiol en fonction du cycle menstruel.....	100
III.5. Recherche d'autres facteurs pouvant expliquer les variations d'HbO ₂	103
III.5.a Paramètres hémodynamiques systémiques.....	103
III.5.b Erreur de technique.....	103
III.5.c Facteur environnemental.....	107
III.6. Absence d'une variation cyclique réelle du taux d'HbO ₂ au niveau du disque optique.....	107

III.7. Augmentation de la fréquence des maladies oculaires chez les femmes ménopausées.....	111
---	-----

Chapitre IV. Conclusion.....	113
-------------------------------------	------------

Bibliographie.....	116
---------------------------	------------

Annexe.....	125
--------------------	------------

Annexe I.....	129
Annexe II.....	127
Annexe III.....	129
Annexe IV.....	130
Annexe V.....	131

Liste des tableaux

Tableau I : La présence des récepteurs des hormones sexuelles stéroïdiennes dans différents tissus de l'œil chez l'être humain.....	20
Tableau II: Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 1 (F1).....	84
Tableau III: Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 2 (F2).....	85
Tableau IV : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2) des lits capillaires du disque optique de la troisième Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 3 (F3).....	86
Tableau X : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 4 (F4).....	87
Tableau VI: Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 5 (F5).....	88
Tableau VII : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la	

fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 6 (F6).....	89
--	----

Tableau VIII : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction des jours d'expérimentation, en débutant par le jour 1 de l'expérience, chez le sujet masculin 1 (H1).....90

Tableau IX: Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction des jours d'expérimentation, en débutant par le jour 1 de l'expérience, chez le sujet masculin 2 (H2).....91

Tableau X: Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction des jours d'expérimentation, en débutant par le jour 1 de l'expérience, chez le sujet masculin 3 (H3).....92

Liste des figures

Figure 1 : La courbes théorique de l'estradiol et de la progestérone en fonction d'un cycle menstruel de 28 jours.....	16
Figure 2 : La courbe de dissociation de l'hémoglobine.....	32
Figure 3 : Effets vasculaires des estrogènes.....	45
Figure 4 : Une présentation schématique du système réflectométrie de l'œil.....	79
Figure 5: Le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO_2) mesuré au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie en fonction du cycle menstruel du sujet F1.....	94
Figure 6: La courbe représentant le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO_2) mesuré chez le sujet F1 au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie superposée à la courbe représentant le schème d'évolution théorique des niveaux d'estradiol.....	95
Figure 7: Le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO_2) mesuré au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie, ainsi que l'oxygénation artérielle et le pouls mesurés par pulsomètre en fonction des jours d'expérimentation en débutant par le premier jour de l'expérience chez le sujet F1.....	96
Figure 8: Le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO_2) mesuré au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie en fonction du cycle menstruel pour tous les sujets féminins.....	97
Figure 9: Le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO_2) mesuré au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie en fonction du jour 1 de l'expérience chez les hommes (H1, H2 et H3).....	98
Figure 10: Analyse de variances (ANOVA) du pourcentage d' HbO_2 en fonction du cycle menstruel qui a été divisé en quatre phases pour les femmes de l'étude	102

Figure 11: La variabilité du pourcentage du taux d'oxyhémoglobine(HbO_2) mesurée au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie chez tous les sujets du premier groupe de l'expérience (H1, F1, F2, F3, et F4) en fonction de chaque jour de l'expérience.....105

Figure 12: La variabilité du pourcentage du taux d'oxyhémoglobine(HbO_2) mesurée au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie chez tous les sujets du deuxième groupe de l'expérience (H2, H3, F5 et F6) en fonction de chaque jour de l'expérience.....106

Figure 13 : Variabilité des mesures d'oxyhémoglobine entre les sujets participants à l'études (femmes de F1 à F6 et hommes de H1 à H6) obtenue en calculant la moyenne du taux d'oxyhémoglobine mesuré sur le disque optique par la technique de réflectométrie durant la toute la période d'étude.....111

Liste des abréviations

ABP: *androgene binding protein*

ACTH: corticostimuline

ADH: hormone antidiurétique

AR: récepteur d'androgènes

ARN: acide ribonucléique

ATP: adénosine tri-phosphate

CBG: *cortisol binding globuline*

CCR: canaux calciques couplés à des récepteurs

CCV: canaux calciques voltage dépendants

CML: cellules musculaires lisses

CRH: corticolibérine

CO₂ : dioxyde de carbone

DHT: dihydrotéstostérone

DMLA: dégénérescence maculaire liée à l'âge

1,3-DPG: 1,3- diphosphoglycérate

2,3-DPG: 2,3-diphosphoglycérate

E2: estradiol

E3: estriol

ER- α : récepteur d'estrogènes de type alpha

ER- β : récepteur d'estrogènes de type beta

ERG : électrorétinogramme

Fe²⁺: fer

FSH: l'hormone folliculostimulante

GC: guanylyl cyclase

GH: hormone de croissance

GHIH: somatostatine

GHRH: somatocrinine

GMPc: guanosine monophosphate cyclique

GnRH: gonadolibérine

GnSAF: gonadotrophin-surge-attenuating factor

GTP: guanosine triphosphate

H⁺: ion hydrogène

Hb: hémoglobine

HbO₂: oxyhémoglobine

HCO³⁻: bicarbonate

HSS: hormones sexuelles stéroïdiennes

HT : hormonothérapie

HTA: haute tension artérielle

IP₃: inositol triphosphate

O₂: oxygène

[O₂]_A : concentration artérielle en oxygène

[O₂]_C : concentration capillaire en oxygène

[O₂]_V : concentration veineuse en oxygène

OMS: Organisation mondiale de la Santé

LH: l'hormone lutéinisante

LHRH: gonadolibérine

M : métabolisme

NO: monoxyde d'azote

P : pression

PGE₂: prostaglandine E₂

PGF_{2α}: prostaglandine F_{2α}

PGI₂: prostaglandine I₂

PIO: pression intraoculaire

PP: pancréatique polypeptidique

PR: récepteur de la progestérone

PR-A: récepteur de la progestérone de type A

PR-B: récepteur de la progestérone de type B

PRL: prolactine

PTH: hormone parathyroïdienne

Q : débit

R : résistance

SHBG: *sex hormones binding globuline*

SNP: système nerveux parasympathique

SNS: système nerveux sympathique

T3 : tri-iodothyronine

T4 : thyroxine

TA: tension artérielle

TAM: tension artérielle moyenne

TRH: thyroolibérine

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, Monsieur **Vasile Diaconu**, pour m'avoir donné la chance d'effectuer ma maîtrise sur un sujet extrêmement intéressant dans son laboratoire à l'École d'Optométrie de l'Université de Montréal.

Je remercie, Madame **Valentina Vucea**, étudiante au doctorat dans le domaine du génie biomédical, pour avoir toujours été présente durant l'expérimentation et disposée à répondre à mes questions.

Un gros merci à **toutes les candidates et à tous les candidats** d'avoir participé à mon étude. Je les remercie aussi pour leur coopérativité, pour leur temps et pour les encouragements et le support moral qu'ils m'ont prodigué tout le long de l'expérimentation.

Du fond de mon cœur, je remercie mon mari, **Milad Toubal MD**, résident en médecine familiale à l'Université de Montréal, pour les informations scientifiques complémentaires à mon étude, pour son soutien moral et son encouragement tout le long de mes études et pour le bonheur qu'il m'apporte à tous les jours de ma vie.

Également, je tiens à remercier chaque membre de ma famille. Je remercie spécifiquement mes parents Sami et Gracia, mes beaux-parents Kamal et Hend, ma sœur Joudy et mon frère Basil. Chacun, à sa manière, a su me comprendre et me supporter tout le long de mes études. Je suis très fière de faire partie d'une si belle famille.

Je voudrais remercier tous mes amis dans le programme d'optométrie qui m'ont supporté durant mes études. Je remercie surtout mes chers amis, Sarah, Sandy et Léon, qui ont toujours été présents pour moi et qui m'ont également supporté.

À la fin de cette maîtrise, je suis bien fière de la belle expérience que j'ai acquise durant mon étude à l'École d'Optométrie. Des journées inoubliables resteront gravées dans ma

mémoire. J'espère que mon travail servira à l'avancement d'un monde merveilleux et passionnant, celui de la recherche.

Chapitre I

Introduction et physiologie

I.1. Le système endocrinien

Au début du XXe siècle, la naissance de l'endocrinologie a permis de révolutionner le monde de la physiologie, car jusqu'alors on croyait que le corps humain était contrôlé par le système nerveux (Creutzfeldt 2005). C'est Williams B. Hardy qui a été le premier à suggérer de donner le nom «hormones» aux messagers chimiques sécrétés à l'intérieur du corps. L'étymologie de ce mot provient du grec et signifie «exciter» (Hennen 2001). En 1905, Starling utilise pour la première fois le terme «hormone», dans son ouvrage *The Cronian Lectures*, en désignant les substances chimiques sécrétées dans le sang et qui ont des effets sur des organes éloignées (Starling 1905). C'est à la suite du travail de ces pionniers que de plus en plus de chercheurs se sont penché sur un nouveau domaine : l'endocrinologie. Cet intérêt croissant devient alors le moteur de nombreuses recherches qui mènent à la découverte de plusieurs hormones jouant un rôle crucial dans le corps humain.

Le système endocrinien est extrêmement important dans le corps humain, car grâce à un accès vasculaire, un très petit nombre de cellules productrices d'hormones ont la capacité d'exercer des effets sur la quasi-totalité des tissus. Ainsi, une fois que des hormones sont produites par un tissu glandulaire spécialisé, elles peuvent être libérées dans la circulation sanguine et agir sur des cellules cibles dont la réponse dépendra de la présence de récepteurs hormonaux spécifiques d'une part, et de la cascade intracellulaire qui suit la liaison aux récepteurs d'autre part.

I.1.a. Vue d'ensemble du système hormonal

Les glandes endocrines sont situées à différents emplacements dans le corps humain. La manière dont est gérée l'activité endocrinienne de chacune d'entre elles est habituellement similaire. En effet, chaque glande peut réguler diverses fonctions du corps grâce à la mise en circulation d'une ou de plusieurs hormones. L'effet activateur ou inhibiteur de ces messagers chimiques modifie l'état de l'organe cible qui, généralement par la libération ou l'arrêt de la libération d'une substance, dicte à la glande source l'interruption ou la diminution de sa synthèse hormonale. Ce phénomène est connu sous le nom de boucle de rétroaction. La grande majorité des glandes endocrines sont régulées par une boucle de rétroaction négative, c'est-à-dire que lorsque l'effet qu'ils produisent augmente, leur activité à elles diminue. Cela permet que soit maintenu un état d'équilibre dans l'organisme, ou l'homéostasie. En outre, il faut savoir que la plupart des fonctions régulées par le système endocrinien dépendent d'un axe impliquant plus d'une seule glande. En effet, il est habituel de retrouver trois paliers : glande 1 – glande 2 – organe cible. Ainsi, la glande qui agit directement sur l'organe effecteur est elle-même sous l'influence d'une glande située en amont dans l'axe endocrinien. La boucle de rétroaction affecte généralement à la fois les deux paliers précédant l'organe cible. Pour les fins de la discussion du présent mémoire, l'axe principal dont il sera question est l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, le long duquel l'hypothalamus – une glande située dans le cerveau et servant d'interface entre le système nerveux et le système endocrinien – régule l'hypophyse – une glande qui se retrouve également dans l'encéphale et qui sécrète des hormones agissant au niveau de nombreuses glandes effectrices – qui, elle,

stimule l'activité testiculaire ou ovarienne. Les prochains paragraphes décrivent un peu plus en détail les organes, les hormones et les interactions impliqués dans le contrôle des phénomènes endocriniens sexuels (Gardner et Shoback 2008).

I.1.a.i La glande pituitaire (hypophyse)

L'hypophyse est divisée en deux parties. Le lobe pituitaire antérieure, connu sous le nom d'adénohypophyse, produit la corticostimuline (ACTH), la thyroestimuline (TSH), l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH), l'hormone de croissance (GH) et la prolactine (PRL). Le lobe pituitaire postérieur, nommé également neurohypophyse, produit l'ocytocine et l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine.

I.1.a.ii L'hypothalamus

Cette glande, en sécrétant des neurohormones, joue un rôle crucial dans la régulation de la glande pituitaire antérieure et de la glande pinéale. Ces hormones sont la thyroélibérine (TRH), la dopamine, la somatocrinine (GHRH), la somatostatine (GHIH), la corticolibérine (CRH) et la gonadolibérine (GnRH ou LHRH).

I.1.a.iii La thyroïde et les parathyroïdes

La glande thyroïde sécrète la tri-iodothyronine (T3), la thyroxine (T4) et la calcitonine. Les parathyroïdes, elles, produisent l'hormone parathyroïdienne (PTH).

I.1.a.iv Les glandes surrénales

Les surrénales sont constituées de deux régions : le cortex et la médulla. Dans le cortex surrénalien, on distingue trois zones cellulaires. La zone glomérulaire produit des minéralocorticoïdes, tel que l'aldostérone, la zone fasciculaire produit des glucocorticoïdes, principalement le cortisol, et la zone réticulaire produit également des glucocorticoïdes ainsi que certains androgènes. La portion médullaire des surrénales sécrètent des catécholamines, telles que l'adrénaline et la noradrénaline.

I.1.a.v Le pancréas

Le pancréas est une glande endocrine qui sécrète l'insuline, le glucagon, la somatostatine ainsi que le polypeptide pancréatique (PP). Le pancréas a également une fonction exocrine, puisqu'il sécrète plusieurs enzymes nécessaires à la digestion (Gardner et Shoback 2008).

I.1.a.vi Les ovaires

Les ovaires sont les gonades du sexe féminin et produisent des hormones essentielles à la différenciation, à la maturation et à la préservation des organes sexuels femelles.

Deux principaux types d'hormones sont produits :

- Les hormones sexuelles stéroïdiennes, tel que les estrogènes, la progestérone et la testostérone;
- Les hormones peptidiques, tel que la relaxine, l'inhibine, les activines, la follistatine, le gonadotrophin-surge-attenuating factor (GnSAF)

I.1.a.vii Les testicules

Les testicules sont les gonades mâles. Leur activité endocrinienne consiste en la production de testostérone surtout et, dans une moindre mesure, d'un peu d'estradiol (E2). Les testicules produisent également de l'inhibine et des activines.

I.1.b. Les hormones peptidiques

La majorité des hormones sont peptidiques, ce qui veut dire qu'elles sont formées de chaînes d'acides aminés de différentes longueurs. Ces messagers chimiques peptidiques ont la capacité de voyager librement dans la circulation sanguine puisqu'elles sont hydrosolubles. Une fois arrivées aux tissus cibles, ces hormones se lient à des récepteurs membranaires spécifiques afin de déclencher une cascade intracellulaire qui permet la transduction du signal. Parmi les hormones peptidiques, on va s'attarder surtout à l'étude des gonadotrophines : l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH).

I.1.b.i L'hormone folliculostimulante (FSH)

La FSH est sécrétée par la glande pituitaire antérieure. La concentration de cette hormone varie en fonction du groupe d'âge et du sexe, comme c'est d'ailleurs le cas pour plusieurs autres hormones. En ce qui concerne les hommes adultes, la concentration plasmatique de la FSH fluctue entre 1 et 8 IU/L. Chez les femmes en âge de procréer, les bornes de fluctuation sont plus espacées et les niveaux de cette hormone reflètent la phase en cours du cycle menstruel. Ainsi, la concentration de la FSH varie entre 4 et 13 IU/L durant la phase folliculaire, entre 5 et 22 IU/L près de la

journée d'ovulation et entre 2 et 13 IU/L durant la phase lutéale. Pour ce qui est des femmes ayant eu leur ménopause, la concentration de la FSH connaît une hausse importante et se situe entre 20 et 138 IU/L. Ce phénomène sera expliqué lorsqu'on abordera l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les effets de la FSH sont très importants durant la période de procréation, tant chez les femmes que chez les hommes. Elle stimule le développement des ovocytes et la production d'estradiol (E2) dans les ovaires et la production de spermatozoïdes et de testostérone dans les testicules.

I.1.b.ii L'hormone lutéinisante (LH)

Tout comme la FSH, la LH est produite par l'adénohypophyse et régulée par l'hypothalamus, et sa concentration est différente en fonction du sexe et de l'âge de la personne. Ainsi, la concentration plasmatique de LH chez les hommes varie entre 0,95 et 5,60 IU/L. Chez les femmes en âge de procréer, la concentration est entre 1,68 et 15,0 IU/L durant la phase folliculaire. Un jour avant la journée d'ovulation, un pic de LH a lieu afin de déclencher la rupture du follicule et la libération de l'ovule. La concentration de cette hormone se situe alors entre 21,9 et 56,6 IU/L. Enfin, durant la phase lutéale, la concentration de LH retombe entre 0,61 et 16,0 IU/L. Pour les femmes post-ménopausées, on retrouve des concentrations plasmatiques entre 9,0 et 52 IU/L. Ce taux élevé de LH chez les femmes ayant passé l'âge de procréer sera expliqué ultérieurement.

Les gonades sont les tissus cibles de la LH. Les effets principaux de la LH sur les ovaires sont : la production de l'estrogène, la production de la progestérone, l'induction de l'ovulation et la formation du corps jaune. L'effet principal de la LH sur les testicules est la production de la testostérone.

I.1.c. Les hormones sexuelles stéroïdiennes

Comme leur nom l'indique, les hormones sexuelles stéroïdiennes (HSS) sont en fait des stéroïdes ayant une action hormonale. Le précurseur premier des hormones sexuelles stéroïdiennes est le cholestérol. Il est possible de convertir le cholestérol en prégnénolone qui, elle-même, peut être convertie par l'intermédiaire d'enzymes diverses en progestérone, en testostérone, en dihydrotestostérone, en estrone ou en estradiol (E2).

Les hormones sexuelles stéroïdiennes sont de nature liposoluble et voyagent donc presque exclusivement en se liant à des protéines non spécifiques, tel que l'albumine, ou spécifiques comme la *sex hormone-binding globulin* (SHBG) et la *cortisol-binding globulin* (CBG) nommée également la transcortine.

Il est important de souligner qu'il existe, chez les hommes et les femmes, des différences dans les niveaux d'hormones sexuelles. Chez les hommes, on note surtout la présence de testostérone qui est produite par les testicules (Gupta et al. 2005). Chez les femmes en âge de procréer, on retrouve principalement les estrogènes et la progestérone qui sont produites par les ovaires (Gupta et al. 2005).

I.1.c.i Les estrogènes

Tel qu'il a été mentionné précédemment, les estrogènes sont des hormones sexuelles stéroïdiennes qui sont surtout présents chez la femme en âge de procréation. Dans la circulation sanguine, 60% des estrogènes sont liés à l'albumine, 38% à la SHBG et 2% circulent sous forme libre.

Chez la femme, il existe différentes formes d'estrogènes dans la circulation : l'estradiol, l'estrone et l'estriol. Plus de 95% de l'estradiol est produit par les ovaires. L'estrone est produite à 50% par les ovaires et à 50% par la conversion tissulaire de l'estradiol et de l'androsténédione en estrone. Quant à l'estriol (E3), il se retrouve uniquement chez la femme enceinte, car il est produit par le placenta. Le rôle des estrogènes devient très important à partir de la puberté pour la maturation des organes sexuels féminins, pour le développement des caractéristiques sexuelles secondaires, ainsi que pour l'amorce du cycle menstruel. Tous ces changements ont pour but l'acquisition de la capacité à se reproduire.

Il est intéressant de souligner le fait que l'estradiol est la forme prédominante d'estrogènes chez les femmes en âge de procréation. La concentration plasmatique de cette hormone se situe entre 20 et 150 pg/mL au début la phase folliculaire, entre 40-350 pg/mL vers la fin de la phase folliculaire, entre 150 et 750 pg/mL autour de la journée d'ovulation et entre 30 et 450 pg/mL durant la phase lutéale (annexe I). Chez la femme en post-ménopause, la concentration plasmatique d'estradiol est inférieure à

20 pg/mL, et toutes les quantités de cette hormone proviennent de la conversion de l'estrone en estradiol par la 17 α -hydroxystéroïde déshydrogénase.

Chez l'homme, on retrouve également de l'estradiol dont les concentrations plasmatiques varient entre 10 et 50 pg/mL. Les petites quantités d'estradiol sont formées par les cellules de Leydig dans les testicules ou par conversion de la testostérone en estradiol par l'aromatase dans les tissus périphériques.

I.1.c.ii La progestérone

La progestérone est une hormone sexuelle stéroïdienne qui se trouve chez les hommes et chez les femmes. Cette hormone voyage dans le sang liée à la CBG.

Durant la phase folliculaire, on retrouve une concentration de progestérone qui est inférieure à 1,4 ng/mL. On retrouve cette même concentration chez les hommes. Chez les femmes, la concentration de progestérone augmente vers la moitié du cycle menstruel pour atteindre des valeurs qui se situent entre 3,3 et 26 ng/mL, et demeure relativement élevée durant la phase lutéale, soit entre 4,4 et 28 ng/mL. Les femmes en post-ménopause possèdent des faibles concentrations de progestérone (< 0,7 ng/mL).

Tout comme pour les autres hormones stéroïdiennes, le cholestérol est le précurseur de la progestérone. La progestérone se distingue toutefois par le fait qu'elle constitue un précurseur pour la production de plusieurs hormones. Parmi celles-ci, on retrouve le cortisol, la testostérone, l'estrone et l'estradiol. Les ovaires sont responsables de la

production de la majeure partie de la progestérone. Les surrénales en produisent également, mais en faible quantité. Chez la femme en gestation, c'est le placenta, surtout pendant le troisième trimestre, qui devient responsable de l'établissement d'une forte concentration de progestérone, essentielle pour maintenir la grossesse.

I.1.c.iii La testostérone

La testostérone est une hormone sexuelle stéroïdienne très importante chez les hommes et chez les femmes et cela même si sa concentration chez ces dernières est beaucoup plus faible. Ainsi, la concentration sanguine de la testostérone chez l'homme varie entre 260 et 1000 ng/dL et, chez la femme en âge de procréation, elle fluctue entre 15 et 70 ng/dL. Cependant, elle varie entre 5 et 51 ng/dL chez la femme en post-ménopause. Dans le sang, 2% de la testostérone sont libres, 44% sont liés aux SHBG et 54% sont liés à l'albumine. Dans les testicules, qui sont le site principal de production de la testostérone chez l'homme, les niveaux de cette hormone sont maintenus à des valeurs élevées grâce à la présence des *androgen-binding protein* (ABP) auxquelles elle se lie. Au niveau tissulaire, 6% de la testostérone est convertie en dihydrotestostérone (DHT) qui est le métabolite actif de la testostérone, et une très faible fraction (environ 0,4%) est convertie en estradiol.

I.1.d. Le système endocrinien chez l'homme

I.1.d.i Axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire

L'activité de la testostérone est régulée le long de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire de sorte à répondre aux besoins de l'organisme et, surtout, à assurer le

maintien de l'homéostasie. Ainsi, à toutes les 30 à 120 minutes, l'hypothalamus sécrète de la GnRH qui stimule la production de LH et de FSH par l'hypophyse (Pitteloud et al. 2008). La LH active la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig (Amory et Bremner 2003). Une boucle de rétroaction négative est complétée lorsque la testostérone produite ainsi que l'estradiol, résultant de sa conversion périphérique, inhibe l'hypothalamus et l'hypophyse (Pitteloud et al. 2008). Quant à la FSH, elle permet l'initiation de la spermatogénèse (Amory et Bremner 2003). De plus, en se liant aux récepteurs des cellules de Sertoli, elle stimule la production des *androgen-binding protein* (ABP), des protéines qui lient la testostérone et permettent de maintenir une forte concentration de cette hormone dans les tubules séminifères des testicules. Cela est essentiel pour la maturation des spermatozoïdes. Les cellules de Sertoli libèrent également de nombreuses autres molécules dont l'inhibine B, une hormone qui agit, avec la testostérone, la dihydrotestostérone (DHT) et l'estradiol, sur l'hypophyse comme signal de rétroaction négative sur la production de FSH (Matsumoto et Bremner 1984; Ying 1988).

I.1.e. Système endocrinien chez la femme en âge de procréer

I.1.e.i L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

Contrairement à l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire, l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien comporte une succession d'événements qui se répète de manière cyclique tout au long de la vie reproductive chez la femme.

Au début du cycle menstruel, durant la phase folliculaire, une libération pulsatile de GnRH par l'hypothalamus a lieu. Celle-ci se fait à une fréquence d'environ 1/90-120

minutes et a pour but de stimuler la production de LH et la libération de FSH par l'hypophyse antérieure (Gardner et Shoback 2007). Sous l'influence de la FSH, des follicules ovariens se développent et sécrètent de l'estradiol et de l'inhibine B. Ces deux hormones exercent une rétroaction négative sur la libération de FSH par l'hypophyse. Malgré cela, les follicules continuent à se développer car l'estradiol qu'ils produisent agit de manière autocrine en stimulant la prolifération des cellules folliculaires et en augmentant leur sensibilité à la FSH et à la LH (par l'augmentation du nombre de récepteurs à gonadotrophines) (Gardner et Shoback 2007). De plus, l'augmentation des niveaux d'estradiol circulant accélère la fréquence de libération de GnRH par l'hypothalamus à 1/60 minutes. Cela favorise la libération de LH par l'hypophyse (Gardner et Shoback 2007). Tout comme la FSH, la LH stimule la production d'estradiol par les follicules, mais également celle de progestérone. Ce sont les quantités toujours croissantes d'estradiol qui semblent provoquer le pic de LH, un événement préovulatoire très important puisqu'il permet la complétion de la méiose I dans les follicules. L'estradiol a également pour fonction de stimuler la prolifération de l'endomètre. Parallèlement, la progestérone déclenche un pic de FSH qui, combiné à l'augmentation des niveaux de progestérone et de LH, provoque la synthèse d'enzymes protéolytiques qui digèrent la paroi folliculaire permettant, ainsi, la libération de l'ovule (ovulation) par un des follicules en croissance depuis le début de la phase lutéale (Chabbert-Buffet et Bouchard 2002). Après avoir éclos, le follicule dominant devient le corps jaune et produit de l'estrogène, mais également et surtout de la progestérone dont le rôle est de préparer l'endomètre pour l'implantation éventuelle d'un zygote. De plus, la progestérone est responsable d'une diminution importante de

la fréquence de libération de GnRH, qui chute à 1/180-300 minutes. Si une fécondation n'a pas lieu, le corps jaune périt après une dizaine de jours, ce qui occasionne une baisse importante des niveaux d'estrogènes et de progestérone (Gardner et Shoback 2007). L'endomètre, qui ne reçoit plus de stimulation hormonale par les HSS est déstabilisé, se nécrose et est rejeté pendant les menstruations. Avec la chute des niveaux de progestérone, la rétroaction négative sur l'hypothalamus cesse et celui-ci reprend une fréquence de libération de GnRH de 1/90-120 minutes, ce qui amorce un nouveau cycle menstruel (Gardner et Shoback 2007).

I.1.f. Le cycle menstruel

Afin de bien saisir la variation des niveaux d'hormones endogènes chez les femmes, il est important de connaître et de comprendre le déroulement du cycle menstruel. Nommé également cycle ovarien, celui-ci est d'une durée moyenne de 28 jours. La première journée du cycle, qui marque également le début de la phase folliculaire, commence par la première journée des menstruations qui constituent la phase dégénérative et qui durent généralement de quatre à six jours (Gardner et Shoback 2007). La diminution des concentrations d'estrogènes (surtout d'estradiol) et de progestérone, qui a débuté vers la fin du cycle précédent et se poursuit au début du cycle en cours, provoque la nécrose de l'endomètre, ce qui cause les menstruations. Vers le milieu de la phase folliculaire, l'hormone folliculostimulante (FSH) domine durant cette phase et mène, par son activité sur les cellules de la thèque et de la granulosa, à la maturation de follicules et à la production d'estrogènes. En effet, durant cette phase folliculaire, l'ovaire sécrète des quantités croissantes d'estrogènes

qui stimulent le développement de l'endomètre ainsi que la maturation des follicules (Gardner et Shoback 2007). La concentration sanguine en estrogène atteint un pic peu avant l'ovulation. Quatorze jours avant le début d'un nouveau cycle, l'ovulation est entamée ; c'est un pic de l'hormone lutéinisante (LH) qui permet l'ovulation par la rupture du follicule mature et la libération de l'ovocyte. Par la suite, la phase lutéale débute et est caractérisée par la transformation du corps folliculaire en corps jaune (Gardner et Shoback 2007). Celui-ci commence à sécréter de la progestérone dont la concentration augmente graduellement après l'ovulation. La LH contrôle, durant la phase lutéale, le développement du corps jaune ainsi que la production de progestérone et d'estrogène (Zerr-Fouineau 2006). Pendant la phase lutéale, sous l'action de la progestérone, les glandes endométriales sont stimulées et commencent à sécréter du mucus faiblement acide et moins perméables aux spermatozoïdes (Gardner et Shoback 2007). À ce stade-ci, s'il n'y a pas eu de fécondation ou d'implantation d'embryon dans l'endomètre, on remarque une diminution de la production d'estrogènes et de progestérone, ce qui favorise la production de certaines prostaglandines ($\text{PGF}_{2\alpha}$ et PGE_2) dont l'effet, couplé à la perte de stimulation par les hormones stéroïdiennes dont les concentrations sont alors en chute, est de provoquer la nécrose de la couche fonctionnelle de l'endomètre. Cela occasionne ainsi des menstruations et, par le fait même, le début d'un nouveau cycle (Gardner et Shoback 2007). L'évolution des niveaux des hormones stéroïdiennes est présentée sur la figure suivante.

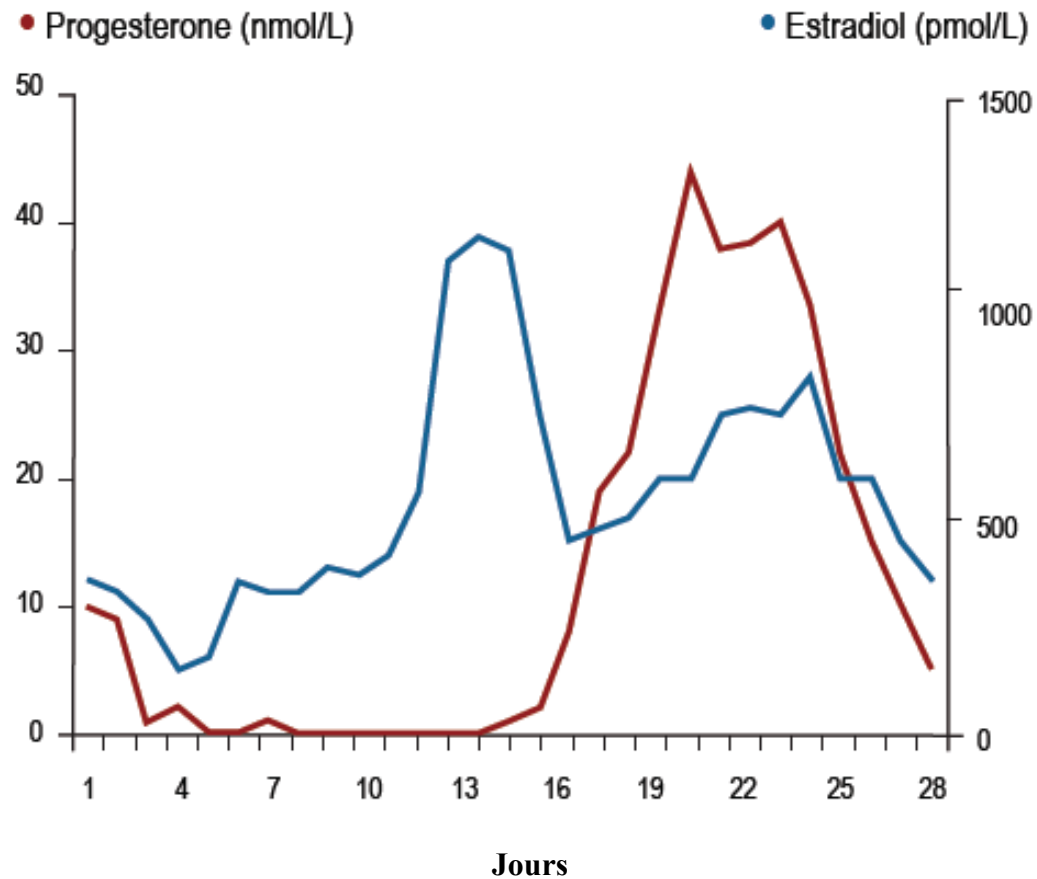


Figure 1 : La courbes théorique de l'estradiol et de la progestérone en fonction d'un cycle menstruel de 28 jours. La première journée des menstruations correspond au jour 1 sur la figure. La journée 14 est la journée d'ovulation qui vient séparer le cycle menstruel en deux phases: la phase folliculaire et la phase lutéale.

Référence: Gardner DG, Shoback C (2008) (Reproduced with permission from Erickson GF: Ovarian Anatomy and Physiology. Lobo ed. Academic Press, 2000)

I.1.g. Femmes en ménopause

La ménopause est un phénomène causé par la sénescence ovarienne et implique des changements au niveau hormonal. Elle survient naturellement chez la femme vers l'âge de 50 ans avec une variabilité interindividuelle de plusieurs années. À la ménopause, l'ovulation n'a plus cours et les menstruations cessent ainsi que la production cyclique d'estrogènes et de progestérone. Les manifestations qui accompagnent ces changements hormonaux sont nombreuses. Parmi celles-ci, on retient l'ostéoporose, les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil, les sueurs nocturnes, une humeur labile, la sécheresse vaginale, la sécheresse oculaire, les modifications de la peau et la prise de poids (Gardner et Shoback 2007; Zerr-Fouineau 2006). De plus, les études ont démontré que les femmes en ménopause sont plus à risque de développer des maladies oculaires comparativement à des hommes du même âge. Il est probable que cela soit, du moins en partie, causé par les changements hormonaux chez les femmes après la ménopause. Selon des études exhaustives, il semble effectivement que différentes maladies oculaires soient influencées par les hormones sexuelles stéroïdiennes (Belfort et al. 1995; Gupta et al. 2005; Karadeniz et al. 2001; Klein 2001).

I.1.h. Mode d'action des hormones sexuelles stéroïdiennes

Les HSS exercent des effets sur les tissus cibles à la fois par un mode d'action génomique et non génomique. Ces différents modes d'action confèrent aux HSS la

capacité d'agir dans un délai dont le spectre s'étend de quelques secondes à plusieurs jours (Gupta et al. 2005).

I.1.h.i Mode d'action génomique

Une fois les hormones sexuelles stéroïdiennes produites, elles voyagent dans la circulation sanguine partout dans le corps humain. Comme pour la majorité des autres ligands, les HSS agissent sur des tissus cibles munis de récepteurs qui leur sont spécifiques ou pour lesquels ils ont une affinité. Les récepteurs des HSS responsables de transduction génomique, font partie de la classe III de la superfamille des récepteurs nucléaires (Björnström 2004; Laudet 1997). Ils peuvent se trouver dans le cytoplasme des cellules ou dans le noyau (Gupta et al. 2005; Singh et al. 2002; Zerr-Fouineau 2006). Des protéines chaperonnes (nommée également protéines Hsp) occupent les domaines de liaison des récepteurs en absence de ligand. Lorsque les protéines chaperonnes sont délogées par une HSS spécifique, le récepteur change de conformation et forme un dimère avec un complexe ligand-récepteur jumeau. Ce dimère se rend dans le noyau et se lie à une séquence spécifique, l'*hormone response element* (HRE), sur la portion d'ADN visée (gène ou séquence régulatrice) afin d'exercer un effet activateur ou inhibiteur. Ainsi, une augmentation de la réponse ou une répression de la transcription des gènes en ARN messagers est induite.

I.1.h.ii Mode d'action non génomique

Le mode d'action génomique est très important pour produire des effets à long terme. Par contre, pour produire un effet rapide et de courte durée, un mécanisme non

génomique est nécessaire, car il doit être indépendant du long processus de transcription d'ADN. C'est en interagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques, des lipides membranaires ou des protéines non spécifiques qu'opère le mode d'action non génomique. Cette interaction active ou inhibe une cascade d'événements intracellulaires dont la modulation produit un effet propre à l'hormone et au tissu cible.

I.1.i. Les récepteurs des hormones sexuelles stéroïdiennes

Les récepteurs des HSS se trouvent généralement dans les noyaux des cellules et/ou dans leur cytoplasme. Cependant, des études récentes ont démontré que ces récepteurs peuvent également être situés sur la membrane plasmique des cellules (Singh et al. 2002).

La distribution des récepteurs des HSS dans les différents tissus n'est pas homogène. En ce qui concerne les tissus oculaires, il a été démontré qu'on y trouve des récepteurs spécifiques aux hormones sexuelles stéroïdiennes (Gupta et al. 2005). Le tableau I présente la distribution des récepteurs des hormones sexuelles stéroïdiennes dans différents tissus de l'œil chez l'être humain. La présence de ces récepteurs suggère que les hormones sexuelles stéroïdiennes sont impliquées dans la physiopathologie de l'œil et expliquerait l'influence de ses hormones sur de nombreuses maladies oculaires (Gupta et al. 2005).

Tableau I : La présence des récepteurs des hormones sexuelles stéroïdiennes dans différents tissus de l'œil chez l'être humain

Tissu oculaire	Récepteur
La cornée	ER α and ER β PR AR
Le cristallin	ER α and ER β PR <i>Progesterone-binding membrane protein</i> AR
L'iris et le corps ciliaire	ER α and ER β PR AR
La rétine	ER α and ER β PR AR
La conjonctive	ER α and ER β PR AR

Référence : Gupta et al. 2005

I.1.i.i Les récepteurs estrogéniques

Il existe deux types de récepteurs estrogéniques : le type ER- α et le type ER- β (Björnström et Sjöberg 2004; Gupta et al. 2005; Kuiper et al. 1998; Ogueta et al. 1999). On retrouve les récepteurs ER- α et ER- β au niveau de l'utérus, des os, des glandes mammaires, du système nerveux central et périphérique, et du système cardiovasculaire (Björnström et Sjöberg 2004; Kuiper et al. 1998). Ces deux types de récepteurs se trouvent également dans l'endothélium et dans le muscle lisse des vaisseaux sanguins (Mendelsohn et Karas 1999). En ce qui concerne spécifiquement le type ER- β , il est principalement exprimé au niveau des poumons, de la prostate et des ovaires. L'affinité des estrogènes pour chacun des récepteurs ci-haut mentionnés est pratiquement identique, car leur structure tridimensionnelle est très comparable. Lorsque l'effet généré suit un mode d'action génomique, c'est une dimérisation de deux complexes ligand-récepteur identiques qui mène à la régulation de la transcription des gènes cibles. Dans d'autres cas, il semble que les récepteurs ER- α et ER- β soient impliqués dans la production de certains effets non génomiques (Monje et Boland 1999).

Comme mentionné plus haut, des études ont démontré la présence de récepteurs d'estrogène de type alpha dans différents tissus de l'œil chez l'être humain (Ogueta et al. 1999; Wickham et al. 2000). Or, il semble que les niveaux d'ARN messager codant pour ER- α , dans la rétine de l'œil humain, varient en fonction du genre et de l'âge (Ogueta et al. 1999). Il a également été observé que les ER- α se trouvent dans la rétine et dans l'épithélium pigmentaire rétinien des femmes en âge de procréation, mais pas

dans ceux des femmes en post-ménopause. Ces résultats suggèrent qu'il existe un lien important entre l'augmentation des maladies oculaires chez les femmes en post-ménopause et l'absence des récepteurs chez celles-ci. En ce qui concerne les hommes, les ER- α se trouvent dans leur rétine, mais en plus petite quantité en comparaison avec les femmes en âge de procréation. Avec l'âge, la quantité de ces récepteurs demeurent constantes chez les hommes (Ogueta et al. 1999). Une autre étude a démontré la présence dans le segment postérieur de l'œil de récepteurs œstrogéniques non seulement de type alpha, mais de type beta également.

I.1.i.ii Les récepteurs de la progestérone

Les récepteurs de la progestérone appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires et sont caractérisés par leur taille importante. Tout comme les récepteurs estrogéniques, les récepteurs de la progestérone sont retrouvés sous deux formes : le PR-A et le PR-B. Ces deux types de récepteurs se distinguent l'un de l'autre par la présence d'une différence dans la séquence du N-terminale. Le PR-A est un suppresseur de la transcription tandis que le PR-B en est un activateur. La transcription génique du récepteur PR-B peut être réprimée par le PR-A. Comme les autres récepteurs d'HSS, les récepteurs de la progestérone, une fois liés à la progestérone, subissent une dimérisation pour être transloqués dans le noyau et pouvoir produire des effets génomiques. De plus, à la manière des récepteurs estrogéniques, les récepteurs de la progestérone peuvent produire des effets non génomiques.

La répartition des récepteurs de la progestérone est moins bien connue. Cependant, on sait que ces récepteurs se trouvent au niveau cérébral, au niveau pulmonaire, au niveau des organes reproducteurs ainsi qu'au niveau du système vasculaire. Les études montrent également la présence des récepteurs de la progestérone dans différents tissus de l'œil chez l'être humain (Gupta et al. 2005; Wickham et al. 2000).

I.1.i.iii Les récepteurs des androgènes

Les récepteurs des androgènes sont des récepteurs nucléaires auxquels se lie la testostérone afin d'agir sur les tissus cibles. On a observé leur présence dans différents tissus de l'œil chez l'être humain (Gupta et al. 2005; Wickham et al. 2000). On les retrouve aussi au niveau du système vasculaire où ils sont répandus au niveau de l'endothélium et du muscle lisse des vaisseaux sanguins (Corona et al. 2011).

I.2. Oxygénation des tissus

L'organisme humain est constitué d'un réseau très complexe d'organes et de tissus dont l'unité fonctionnelle est la cellule. Le déroulement normal de tout processus biologique requiert donc le maintien de l'activité et de l'intégrité cellulaires. Or, les fonctions de production d'énergie, de synthèse, de motilité, de reproduction, de communication, etc., ne peuvent avoir lieu sans les substrats et éléments nécessaires. Bien que chez l'organisme unicellulaire les échanges peuvent se faire directement avec l'environnement, chez l'être humain, constitué de cent mille milliards de cellules ne pouvant pas toutes être en contact avec le milieu extérieur, un milieu intermédiaire permettant aux cellules de s'approvisionner et de se débarrasser des produits de leur métabolisme est indispensable ; il s'agit du sang.

La respiration cellulaire est centrale à toute activité métabolique. En effet, elle permet d'utiliser l'énergie chimique contenue dans les nutriments pour générer l'adénosine triphosphate (ATP), une molécule hautement énergétique servant de moteur aux activités cellulaires. Bien que les lipides et les protéines puissent être utilisés pour la production d'ATP, le principal carburant de l'organisme demeure le glucose (El Bacha et al. 2010; Guyton et Hall 2006). La respiration cellulaire se divise en deux phases qui permettent de tirer l'énergie chimique du glucose. Tout d'abord, la glycolyse permet la formation de deux molécules de pyruvate à partir de chaque molécule de glucose. Cette réaction est anaérobie, c'est-à-dire qu'elle ne consomme pas d'oxygène (O_2), et permet de produire deux molécules d'ATP (Guyton et Hall 2006). Elle est importante dans des conditions où il y a peu d'oxygène disponible,

comme pendant un effort physique intense. La deuxième phase, le cycle de Krebs, est aérobie et permet la majeure production d'énergie utilisable par la cellule. Il s'agit, en fait, d'une série de réactions qui se produisent à l'intérieur des mitochondries et qui permettent de générer, en bonne partie grâce à l'oxydation, 34 à 36 molécules d'ATP à partir de chaque molécule de glucose (Guyton et Hall 2006). On comprend donc pourquoi l'oxygène contenu dans l'air est si important pour l'être humain. De plus, la respiration cellulaire produit un déchet gazeux, le dioxyde de carbone (CO_2). Ainsi, le sang, qui est l'intermédiaire entre les cellules et l'environnement, doit être adapté autant au transport du CO_2 qu'à celui de l' O_2 . Le sang doit aussi être capable d'effectuer des échanges gazeux avec l'air extérieur ; c'est dans les poumons qu'ont lieu ces échanges.

I.2.a. Interface alvéolo-capillaire

La pression partielle d'un gaz représente la portion de la pression totale dans un milieu occupé par ce gaz. Selon la loi de Dalton, dans un mélange de plusieurs gaz, elle est proportionnelle à la fraction de composition attribuable au gaz en question. Lorsqu'il y a une interface entre un mélange de gaz et un liquide, la pression partielle de chaque gaz agit de sorte à forcer une partie de ses molécules à être dissoute à l'intérieur du liquide. Les travaux de William Henry, au début du 19^e siècle (Henry 1802) ont permis de démontrer que la pression partielle de chaque substance gazeuse dissoute dans le liquide est équivalente la pression partielle qui lui est attribuable dans le milieu gazeux, d'où la relation directement proportionnelle que décrit la loi de Henry entre la quantité de moles d'un gaz dissoutes dans un liquide et la pression

partielle de ce même gaz au-dessus du liquide. Il est important de mentionner que, à pression partielle égale, la quantité de moles dissoutes dans un liquide particulier diffère d'un gaz à l'autre, puisqu'elle dépend de la solubilité de chaque gaz dans ce liquide. La solubilité, elle, dépend principalement des interactions moléculaires et représente la «facilité» avec laquelle les molécules d'un certain gaz peuvent s'immiscer dans les interstices moléculaires du liquide. Par exemple, nous savons que le CO₂ est vingt fois plus soluble dans le plasma que l'O₂. Ainsi, pour 1 mmHg de pression partielle, 0,031 mL d'O₂ sont dissouts dans 1 L de sang contre 0,6 mL de CO₂.

Au niveau pulmonaire, l'interface air/sang est séparée par la membrane alvéolo-capillaire. Pour que la diffusion des gaz se fasse aisément, plusieurs facteurs entrent en jeu. Avant tout, il doit exister une différence de pression entre les gaz dissouts dans le sang et ceux qui remplissent les alvéoles. Ensuite, le gaz qui diffuse doit être soluble en milieu aqueux. Également, la membrane séparant les milieux doit favoriser les échanges (Guyton et Hall 2006). Pour se faire, sa surface doit être grande et son épaisseur, mince. Enfin, plus le poids moléculaire du gaz est grand, plus la diffusion se fera difficilement. De ces multiples faits, il émane que :

$$\text{Diffusion} \propto \text{Gradient de pression} * \left(\frac{\text{Solubilité}}{\sqrt{\text{Poids moléculaire}}} \right) * \left(\frac{\text{Surface}}{\text{Épaisseur}} \right)$$

Nous savons que 21% de l'air ambiant est constitué d'oxygène. Cela signifie qu'à une pression normale de 760 mmHg, la pression partielle en O₂, qui est la portion de la pression totale attribuable à l'O₂, est :

$$0,21 * 760 \text{ mmHg} = 159,6 \text{ mmHg}$$

Or, il ne s'agit pas de la pression partielle de l'O₂ retrouvée dans les alvéoles. En effet, l'air inhalé est réchauffé à 37 °C et humidifié jusqu'à être saturé en vapeur d'eau. Cela élève à 47 mmHg la pression partielle de H₂O gazeux qui est négligeable dans l'air atmosphérique (Guyton et Hall 2006). Ainsi, puisque la pression dans les poumons en fin d'inspiration est égale à la pression atmosphérique normalement de 760 mmHg, la pression partielle attribuable à l'air atmosphérique devient :

$$760 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg} = 713 \text{ mmHg}$$

Puisque la portion d'oxygène dans l'air atmosphérique n'a pas changé, cela signifie que la pression partielle d'O₂ alvéolaire devrait être :

$$0,21 * 713 \text{ mmHg} = 149,73 \text{ mmHg}$$

Or, le sang veineux provenant de la circulation systémique contient de l'O₂ dissout à une pression partielle de 40 mmHg et du CO₂ à une pression partielle de 46 mmHg. Dans les poumons, la diffusion de ces gaz se fait en 0,25 secondes, soit le tiers du

temps de passage du sang dans les capillaires ; une partie de l'O₂ alvéolaire diffuse dans les capillaires alors qu'une partie du CO₂ sanguin diffuse vers les alvéoles. Cela explique pourquoi la valeur de pression partielle d'O₂ à l'équilibre est inférieure à la valeur de 149,73 mmHg calculée plus haut, soit d'environ 100 mmHg, et celle de CO₂ est évidemment supérieure à 0 mmHg, soit d'environ 40 mmHg (Guyton et Hall 2006).

Il ne faut cependant pas oublier que les échanges gazeux sont des processus dynamiques qui dépendent du métabolisme corporel. En effet, bien qu'une ventilation alvéolaire de 5 L/minute suffise pour combler les besoins en oxygène d'un individu moyen au repos (environ 250 mL/minute), le débit respiratoire doit augmenter dans les périodes de consommation énergétique plus importante, comme pendant un exercice physique. Pour se faire, des chémorécepteurs sensibles à l'O₂, situés au niveau des sinus carotidiens et de la crosse aortique, et des chémorécepteurs sensibles au CO₂ (par l'intermédiaire de l'acide carbonique formé par la réaction du CO₂ avec de l'eau), situés au niveau du bulbe rachidien, permettent de contrôler la respiration de façon à conserver les valeurs de pression partielle de l'O₂ et du CO₂ sanguins dans les limites de la normale (Guyton et Hall 2006).

I.2.b. Transport de l'oxygène dans le sang

Comme mentionné précédemment, au repos, la consommation moyenne en O₂ est de 250mL/minute. Or, en tenant compte de la solubilité et de la pression partielle de l'O₂ dans le sang, le débit cardiaque nécessaire pour assurer la vie au repos serait :

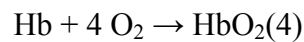
$$\frac{250 \text{ mL d'O}_2}{\text{min}} \div \frac{100 \text{ mmHg} * 0,031 \text{ mL d'O}_2}{\text{L} * \text{mmHg}} \approx 80,65 \text{ L/min}$$

Or, on constate qu'avec un volume d'éjection d'environ 70mL/battement, le cœur devrait battre à une fréquence avoisinant les 1150 battements/minute, ce qui est tout-à-fait inadéquat. En réalité, le débit cardiaque moyen au repos est de 5L/minute. Cela s'explique par le fait que l'O₂ dissout dans le sang représente en fait moins de 2% de la concentration totale du sang en O₂. En effet, c'est l'hémoglobine contenue dans les globules rouges qui joue véritablement, et presque entièrement, le rôle de transporteur d'O₂.

I.2.c. Hémoglobine

Les globules rouges, ou érythrocytes, sont formés dans la moelle osseuse. Initialement, leurs précurseurs contiennent un noyau nécessaire à leur croissance, et à la synthèse de la machinerie cellulaire et de l'ARN permettant la production d'hémoglobine. Lorsque le normoblaste, un des précurseurs de l'érythrocyte au cours du processus de différenciation, perd son noyau, il devient un réticulocyte dans lequel la synthèse d'hémoglobine se poursuit et se poursuivra encore pendant un à deux jours après son relâchement dans la circulation. Éventuellement, cette production d'hémoglobine cesse et le réticulocyte perd l'aspect réticulaire qui lui confère son nom pour devenir un érythrocyte (Hoffbrand et Moss 2006).

Chaque globule rouge contient 640 millions d'unités d'hémoglobine. L'hémoglobine est une protéine composée de quatre chaînes protéiques : les globines (Hoffbrand et Moss 2006). Chaque globine contient un hème qui représente l'élément fonctionnel de l'hémoglobine. En effet, grâce à un noyau contenant un cation ferreux (Fe^{2+}), chaque hème peut lier de façon réversible une molécule d' O_2 lorsque la conformation tridimensionnelle de l'hémoglobine le permet (Hoffbrand et Moss 2006). Nous verrons un peu plus loin les facteurs influençant la conformation de l'hémoglobine. Ainsi, l'équation de formation de l'oxyhémoglobine, qui est la forme oxygénée de l'hémoglobine est :



La synthèse de l'hème se déroule en bonne partie à l'intérieur des mitochondries pendant la période de production de l'hémoglobine dans les précurseurs de l'érythrocyte (Hoffbrand et Moss 2006).

Chez l'être humain, il existe normalement trois types d'hémoglobine. L'hémoglobine fœtale (F), l'hémoglobine A et l'hémoglobine A2 (Hoffbrand et Moss 2006). Ces hémoglobines contiennent toutes deux chaînes α , mais diffèrent structurellement par le type des deux autres globines qui les composent. L'hémoglobine F, qui constitue 80% de l'hémoglobine totale dans le sang fœtal, contient deux chaînes γ . Sa plus grande affinité pour l' O_2 que les autres types d'hémoglobine facilite le passage de l'oxygène du sang maternel au sang fœtal pendant la gestation. Entre 3 mois et 6 mois après la naissance, il y a une commutation du type d'hémoglobine dominant par la

répression du gène des chaînes γ et surexpression du gène des chaînes β . C'est ainsi que, dans les premières années de vie, l'hémoglobine F atteint les proportions qu'on retrouve chez l'adulte, soit entre 0,5% et 0,8%, au profit de l'hémoglobine A qui représente alors 96% à 98% de l'hémoglobine totale. La diminution d'affinité pour l'O₂ qui résulte de cette commutation permet une meilleure oxygénation des tissus et organes grâce à une dissociation plus facile de entre l'O₂ et l'hémoglobine. On retrouve également chez l'être humain l'hémoglobine A2 qui occupe 1,5% à 3,2% de l'hémoglobine totale. Elle contient deux chaînes δ qui lui confèrent les mêmes propriétés fonctionnelles que l'hémoglobine A (Hoffbrand et Moss 2006).

I.2.d. Transport de l'oxygène par l'hémoglobine

Le pourcentage de l'hémoglobine totale qui est liée à l'O₂ dépend principalement de la pression partielle de l'O₂ plasmatique. La figure 2 présente la courbe de dissociation de l'hémoglobine. On constate qu'entre 15 et 40 mmHg d'O₂, la courbe est pratiquement linéaire. Après 40 mmHg de pression partielle d'O₂, la proportion d'hémoglobine oxygénée augmente de plus en plus lentement alors que les sites de liaisons à l'O₂ disponibles deviennent de plus en plus rares. Il est intéressant de mentionner qu'une pression partielle d'O₂ de 40 mmHg correspond à celle retrouvée dans le sang veineux mêlé (mélange du sang veineux provenant de tous les organes) et s'associe à un pourcentage d'HbO₂ d'environ 70 à 75 % (figure 2). À 100 mmHg d'O₂, pression partielle de l'O₂ dans les poumons, le pourcentage de saturation de l'Hb est d'environ 98% (Hoffbrand et Moss 2006; Guyton et Hall 2006).

La courbe de saturation de l'hémoglobine n'est pas statique. Cela signifie que le pourcentage d'oxyhémoglobine n'est pas toujours le même pour une certaine valeur de pression partielle en O_2 . En effet, il ne faut pas oublier que l'hémoglobine est une protéine et que sa conformation ne peut être identique dans toutes les situations. Or, lorsqu'on admet un changement de conformation, on admet également un changement d'affinité.

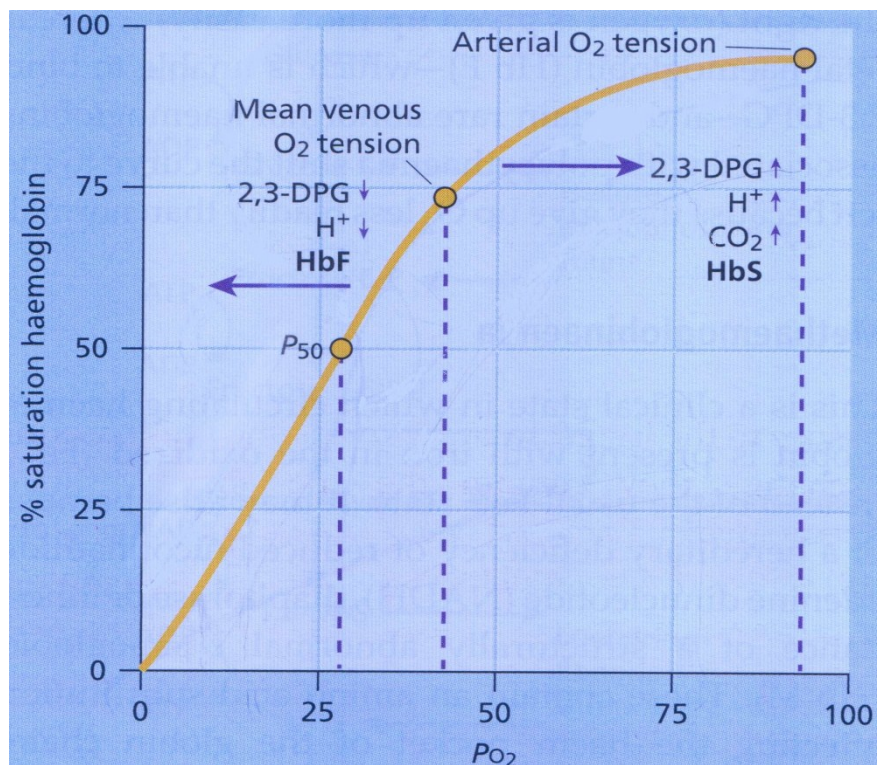


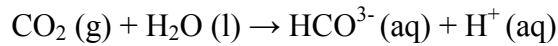
Figure 2 : La courbe de dissociation de l'hémoglobine

Référence: (Hoffbrand et Moss 2006)

I.2.d.i Les conditions qui diminuent l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂

I.2.d.i.a Augmentation du CO₂ et diminution du pH

Lorsque la pression partielle de CO₂ augmente, la concentration du milieu en ions hydrogène (H⁺) augmente elle aussi par la réaction suivante :



Les interactions entre protons et hémoglobine diminuent l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène ; c'est ce qu'on appelle l'effet Bohr (Safo et al. 2011).

I.2.d.i.b Augmentation du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG)

Lorsque la pression partielle en O₂ diminue, la glycolyse anaérobie est favorisée et la production de 1,3-DPG, un intermédiaire de la glycolyse, augmente. Or, à l'intérieur du globule rouge se trouve une enzyme catalysant la conversion du 1,3-DPG en 2,3-DPG. Cette enzyme est inhibée quand il y a beaucoup d'oxygène, mais ne l'est pas quand il y en a moins. Ainsi, lorsqu'il y a peu d'oxygène et que la production du 1,3-DPG est favorisée, celle du 2,3-DPG l'est aussi. Le 2,3-DPG, en se liant de manière réversible à l'hémoglobine, diminue l'affinité de cette dernière pour l'O₂ (Safo et al. 2011).

I.2.d.i.c Augmentation de la température

Une augmentation de la température change la configuration de l'hémoglobine de manière à diminuer son affinité pour l'O₂ (Guyton et Hall 2006). On constate donc que, dans des périodes de consommation importante d'énergie, où l'on retrouve

habituellement une ou plusieurs des conditions mentionnées ci-haut, la courbe de dissociation de l'hémoglobine est déplacée vers la droite afin de faciliter l'oxygénation des tissus. Dans des conditions contraires (valeurs basses de pression partielle de CO₂, de température et de 2,3-DPG), la courbe de dissociation est plutôt déplacée vers la gauche. À ce sujet, il est intéressant de souligner l'avantage que représente l'augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ au niveau pulmonaire alors que la pression partielle de CO₂ diminue par rapport aux valeurs tissulaires; cela permet un plus grand passage de l'O₂ alvéolaire vers le sang. Il est également intéressant d'ajouter que l'augmentation de la pression partielle d'O₂ dans les capillaires pulmonaires par rapport aux valeurs tissulaires diminue l'affinité de l'hémoglobine pour le CO₂ (comme nous le verrons plus loin, l'hémoglobine transporte aussi le CO₂). Ce phénomène, appelé effet Haldane, a pour résultat de faciliter la diffusion du CO₂ sanguin vers les alvéoles (Guyton et Hall 2006).

En résumé, l'hémoglobine est le principal acteur dans le transport sanguin de l'O₂. En effet, sachant que chaque gramme d'hémoglobine peut lier 1,34 mL d'O₂, que la concentration de l'hémoglobine chez un individu moyen est de 15 g / 100 mL et que le sang artériel a un pourcentage d'oxyhémoglobine d'environ 98%, le volume d'O₂ transporté par l'hémoglobine contenu dans un litre de sang artériel est :

$$\frac{1,34 \text{ mL d'O}_2}{\text{g d'hémoglobine}} * \frac{150 \text{ g d'hémoglobine}}{\text{L de sang}} * 0,98 \approx \frac{197 \text{ mL d'O}_2}{\text{L de sang}}$$

Le résultat obtenu est de loin supérieur à la valeur de 3,1mL d'O₂ dissout dans le plasma d'un litre de sang artériel, et permet de combler la demande corporelle en O₂ avec un débit cardiaque raisonnable (environ 5 L/min).

I.2.e. Transport du CO₂ dans le sang

Le CO₂ est véhiculé de trois façons différentes dans le sang (Guyton et Hall 2006). Tout d'abord, une partie est dissoute dans le plasma (0,6 mL par litre de sang par mmHg de pression partielle en CO₂); c'est sous cette forme qu'est transporté 10% du CO₂ excrété. Une autre portion du CO₂ (30% du CO₂ excrété) est combinée à des protéines, dont l'hémoglobine, pour être transportée sous forme de composés carbaminés. Enfin, 60% du CO₂ produit est transporté sous forme d'ions bicarbonate (HCO³⁻). Afin que la conversion du CO₂ en HCO³⁻ se fasse rapidement pour faciliter la solubilisation et le transport de ce gaz, l'anhydrase carbonique, une enzyme présente dans les érythrocytes, accélère de 10000 fois la réaction entre le CO₂ et l'eau.

I.3. La vascularisation

Le système circulatoire permet de perfuser tous les organes du corps. Il est alimenté par une pompe, le cœur, qui génère le débit nécessaire à cette perfusion. Avant que le sang n'arrive aux capillaires pour alimenter les tissus, il traverse un réseau vasculaire complexe qui résulte de l'embranchement successif du système artériel. Ainsi, partant d'une aire transversale de $4,5 \text{ cm}^2$ au niveau de l'aorte, ce système débouche sur un réseau capillaire ayant une aire transversale mille fois plus grande. Cela permet l'obtention d'une surface d'échange entre le sang et les tissus de 100 m^2 (Moherman et Heller 2006). L'augmentation importante de l'aire transversale du réseau vasculaire pose un problème majeur. En effet, selon les travaux du physicien français, Jean Léonard Marie Poiseuille :

$$\text{Résistance vasculaire} = \frac{8 * \text{Longueur du vaisseau} * \text{viscosité du sang}}{\pi * \text{rayon du vaisseau}^4}$$

Il en résulte qu'une augmentation de l'aire transversale par un facteur de mille divise par 1000^2 la résistance vasculaire. Or, sachant que la pression de perfusion équivaut au produit du débit par la résistance, une diminution très importante de la résistance entraînerait une diminution proportionnelle de la pression de perfusion. En réalité, les besoins de perfusion tissulaires sont bien en deçà de ce que pourrait fournir le système capillaire utilisé à pleine capacité (Moherman et Heller 2006). Voilà pourquoi, les artérioles, qui sont les vaisseaux précédant les capillaires, possèdent une paroi épaisse ayant une composante musculaire lisse importante. Grâce à leur capacité à diminuer leur diamètre, phénomène que l'on appelle *vasoconstriction*, les artérioles, en limitant

le recrutement de capillaires, permettent d'accroître la résistance périphérique et d'augmenter ainsi la pression de perfusion (Moherman et Heller 2006).

I.3.a. Contrôle du débit sanguin au niveau tissulaire

Comme mentionné ci-haut, le tonus musculaire des artérioles détermine la portion du lit capillaire en aval qui sera recrutée et, par le fait même, le débit sanguin local. Avant d'aborder les facteurs agissant sur l'état contractile des cellules musculaires lisses (CML) de la paroi artériolaire, il est important de faire un rappel histologique et fonctionnel des CML.

I.3.a.i Cellule musculaire lisse

Les CML sont des cellules fuselées retrouvées dans la paroi des artérioles et dont la longueur est placée circonférentiellement ou à de petits angles hélicoïdaux par rapport à l'axe des vaisseaux. Contrairement aux unités contractiles arrangées de manière très organisée dans les cellules musculaires striées, le système contractile des CML a une organisation beaucoup moins définie (Moherman et Heller 2006). Son fonctionnement relève, toutefois, du même mécanisme : la répétition d'un cycle de liaison-dissociation entre la portion globulaire de la myosine et le filament d'actine. La contraction résulte du glissement de la myosine sur l'actine (Rensen et al. 2007). Au niveau fonctionnel, une caractéristique importante et propre aux CML est la capacité de maintenir un certain niveau de contraction avec une très faible dépense énergétique. Cette propriété permet aux artérioles de maintenir un tonus vasculaire stable sans effort supplémentaire démesuré (Moherman et Heller 2006).

Le déclenchement d'une contraction musculaire repose sur plusieurs éléments. Tout d'abord, comme toutes les cellules du corps, les CML entretiennent un potentiel membranaire. Cette différence de potentiel transmembranaire se situe entre -40 mV et -65 mV et s'avère moins grande que celle retrouvée dans les cellules musculaires striées. Ensuite, il existe des canaux calciques voltage dépendants (CCV), qui sont activés lorsque la différence de potentiel transmembranaire diminue, et des canaux calciques couplés à des récepteurs (CCR), qui sont activés par liaison à leur ligand spécifique. Ces canaux font entrer le calcium extracellulaire dans les CML. L'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium qui en résulte mène à la liaison de cet ion avec la calmoduline, une protéine cytoplasmique. Le complexe calcium-calmoduline ainsi formé peut lier l'ATP à la myosine, ce qui déclenche le cycle de liaison-dissociation entre la myosine et l'actine et permet la contraction musculaire. Comme les CML adjacentes dans la paroi artériolaire baignent dans le même milieu (elles sont soumises aux mêmes influences) et sont reliées par des jonctions communicantes (leur activité électrique est synchronisée), la contraction des CML dans l'artériole se répand circonférentiellement et occasionne ainsi une vasoconstriction (Moherman et Heller 2006).

I.3.a.ii Facteurs pouvant modifier le diamètre artériolaire en influençant la contraction des CML

Avant tout, il faut savoir que les artérioles maintiennent constamment un tonus basal qui permet de créer, d'une part, une résistance et donc une pression de perfusion, et, d'autre part, un état de base à partir duquel il est possible de diminuer le débit sanguin

par la vasoconstriction ou de l'augmenter par la vasodilatation. Trois mécanismes expliquent l'existence d'un tonus basal (Moherman et Heller 2006). Premièrement, le bas potentiel membranaire, en permettant l'activation d'un certain nombre de CCV, maintient un certain état contractile. Deuxièmement, les CML sont dotées de canaux cationiques sensibles à l'étirement. Les artérioles étant constamment soumises à une pression hydrostatique, ces canaux sont toujours partiellement ouverts, ce qui dépolarise en partie la cellule et active une portion des CCV. Troisièmement, le système nerveux sympathique (SNS), qui innerve une grande partie du réseau artériolaire, permet le maintien d'un tonus basal grâce à la relâche pulsée de catécholamines. Ces hormones se lient aux récepteurs α -adrénergiques et activent des protéines G membranaires qui, elles-mêmes, activent la phospholipase C. Cette dernière protéine produit de l'inositol triphosphate (IP_3), un second messenger qui provoque l'ouverture des canaux calciques du réticulum sarcoplasmique, organelle servant de réserve intracellulaire de calcium (Moherman et Heller 2006). L'augmentation du calcium cytosolique qui en résulte amorce en partie la contraction musculaire et provoque une dépolarisation qui active les CCV. Il est important de préciser que, malgré le rôle prépondérant du SNS dans le maintien d'un tonus vasculaire basal dans un grand nombre d'organes, le réseau vasculaire qui alimente le nerf optique n'est pas innervé.

I.3.a.iii Facteurs locaux affectant le tonus artériolaire

Dans les conditions physiologiques normales, les besoins métaboliques sont sans doute le mécanisme le plus important dans la régulation du diamètre artériolaire

(Clifford et Hellsten 2004). Cela n'est pas étonnant quand on considère que chaque tissu nécessite un débit sanguin adapté à son activité métabolique instantanée dans des conditions hémodynamiques et une composition sanguine variable. Plusieurs mécanismes de régulation locaux existent.

Tout d'abord, on retrouve sur la membrane plasmique des CML des canaux potassiques ATP-dépendants qui sont ouverts lorsqu'ils ne sont pas liés à l'ATP. Lors d'une diminution de la concentration intracellulaire en ATP, en raison d'une consommation énergétique augmentée ou d'un apport insuffisant en substrats nécessaire à la production d'ATP, la proportion de canaux potassique non liés à l'ATP accroît, ce qui provoque une sortie de potassium, augmente la différence de potentiel transmembranaire et désactive les CCV (Moherman et Heller 2006). Cela occasionne une diminution de la concentration intracellulaire de calcium et un relâchement des CML. Ensuite, quand l'apport en O_2 est insuffisant, la production énergétique des CML est ralentie, car elles-mêmes n'ont plus accès aux substrats nécessaires pour la production d'ATP. Cette baisse d'ATP disponible diminue l'activation de la myosine, le niveau de contraction des CML et, par le fait même, provoque une vasodilatation qui augmente le débit sanguin (Moherman et Heller 2006). Par ailleurs, l'accumulation de métabolites comme le potassium et l'hydrogène, deux ions positifs, dans le milieu extracellulaire hyperpolarise les CML et diminue leur état contractile. Également, lorsque la quantité d' O_2 reçue par une cellule est insuffisante, les processus de déphosphorylation de l'ATP l'emportent sur la production d'ATP. Ce déséquilibre mène à une accumulation des réactifs utilisés dans la formation de l'ATP, soit

l'adénosine diphosphate (ADP), l'adénosine monophosphate (AMP) et l'adénosine (Lilly 2007). Cette dernière molécule peut agir sur des récepteurs spécifiques, A1 et A2a, retrouvés dans les vaisseaux rétinien (Ralevic et Burnstock 1998), et semble enclencher deux mécanismes de vasodilatation. Premièrement, il y a activation de la NO synthase endothéliale qui produit du monoxyde d'azote (NO) à partir de l'acide aminé L-arginine (Ray et al. 2011; Klabunde 2011). Le NO est une petite molécule liposoluble ayant une demi-vie de quelques secondes et pouvant activer localement la guanylyl cyclase (GC) des CML. La GC est une enzyme qui catalyse la conversion de guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc), dont l'augmentation de la concentration intracellulaire occasionne une diminution de la concentration cytoplasmique de calcium et, conséquemment, une relaxation des CML (Alberts et al. 2005). L'autre mécanisme couplé aux récepteurs à adénosine impliquerait l'activation des canaux potassique ATP dépendants et agirait donc via l'hyperpolarisation des CML (Klabunde 2011). Bref, on remarque que la diminution de l'apport en oxygène provoque, exception faite des artérioles pulmonaires, une vasodilatation.

En outre, plusieurs autres facteurs locaux peuvent agir sur le contrôle du diamètre artériolaire. Il faut cependant préciser qu'ils ne sont pas considérés comme des acteurs importants dans la régulation du débit tissulaire dans des conditions physiologiques normales (Moherman et Heller 2006). Ainsi, lors de la survenue de processus inflammatoires, plusieurs molécules influençant le diamètre artériolaire et la perméabilité capillaire sont sécrétés. Il s'agit, en majeure partie, des métabolites de

l'acide arachidonique, comme les prostacyclines (Moherman et Heller 2006). De plus, dans les situations où il y a lésion de l'endothélium, la bradykinine, un médiateur très puissant de la vasodilatation est généré (Moherman et Heller 2006). Aussi, depuis plusieurs années, des études démontrent que l'endothéline, une substance découverte dans les années 80, serait impliquée dans la régulation locale du diamètre artériolaire. L'activité de ce médiateur relativement nouveau semble affecter un territoire vasculaire qui s'étend au fur et à mesure que des recherches s'y intéressant sont réalisées (Barton et Yanagisawa 2008). Cependant, l'endothéline ayant été étudiée surtout dans le contexte de maladies diverses, son rôle pathologique est, aujourd'hui, mieux connu que son rôle physiologique.

I.3.a.iv Facteurs neurologiques affectant le tonus artériolaire

L'importance du SNS dans le maintien d'un tonus musculaire basal au niveau des artérioles a été abordée plus tôt dans l'introduction. Il faut ajouter que l'innervation de la majorité du système vasculaire artériolaire permet également au SNS d'exercer un contrôle sur la résistance vasculaire de chaque organe en fonction de son importance en situation de stress (Moherman et Heller 2006).

En ce qui concerne le système nerveux parasympathique (SNP), son territoire d'innervation est moins étendu et ses effets sont davantage au niveau cardiaque.

I.3.a.v Facteurs hormonaux affectant le tonus artériolaire

I.3.a.v.a Influence des œstrogènes

Plusieurs recherches ont mis en évidence la capacité des œstrogènes à induire une vasodilatation des vaisseaux sanguins, mais le mécanisme précis est plus ou moins bien connu (Belfort et al. 1995; Collins et al. 1998; Karadeniz et al. 2001; Zerr-Fouineau 2006). Il semblerait que les œstrogènes puissent, en agissant sur ses récepteurs (ER- α et ER- β), qui se trouvent au niveau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses, réguler le diamètre artériolaire en activant la production du monoxyde d'azote (NO) (Collins et Rosano 1998; Harris-Yitzhak et al. 2000; Mendelsohn et Karas 1999). Ce produit est un excellent vasodilatateur qui agit sur les cellules musculaires lisses en provoquant leur relaxation et, par le fait même, une augmentation du diamètre des vaisseaux impliqués. Comme mentionné précédemment, il existe deux types de mécanismes d'action pour les œstrogènes: non génomique et génomique.

En ce qui concerne le mode d'action non génomique, les estrogènes agissent sur des récepteurs qui se trouvent sur la membrane plasmique des cellules cibles (Pappas et al. 1995). Ces récepteurs sont couplés à la voie des MAP-kinases ou à celle des tyrosine-kinases, des cascades intracellulaires qui, une fois mises en branle, activent la NO synthase par phosphorylation (Chen et al. 1999).

Lorsque les estrogènes agissent selon le mode d'action génomique, ils augmentent l'expression des enzymes impliquées dans la formation de la NO synthase (Binko et

al. 1998), qui génère du NO, et de la prostacycline synthase. Ces deux enzymes occupent un rôle important dans le phénomène de vasodilatation. La prostacycline synthase induit la production de la prostacycline (PGI_2) qui est un puissant vasodilatateur, et un inhibiteur de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaire (Lamontagne 1992).

La PGI_2 est synthétisée au niveau des cellules endothéliales à partir de son précurseur, l'acide arachidonique. Une fois la PGI_2 produite, elle se lie à son récepteur afin d'activer l'adénylate cyclase située au niveau membranaire. Une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire stimule alors l'activité de la protéine kinase A (PKA) qui induit la relaxation des cellules musculaires lisses par phosphorylation (Adelstein et Hathaway 1979). Par ailleurs, la PGI_2 peut activer différents types de canaux potassiques dans le but d'hyperpolariser les cellules musculaires et mener ainsi à la relaxation des muscles lisses vasculaires (Feletou et Vanhoutte 2006).

Bref, les estrogènes favorisent la relaxation vasculaire via l'accroissement de la synthèse des facteurs pro-dilatateurs que ce soit par mécanisme génomique ou non génomique.

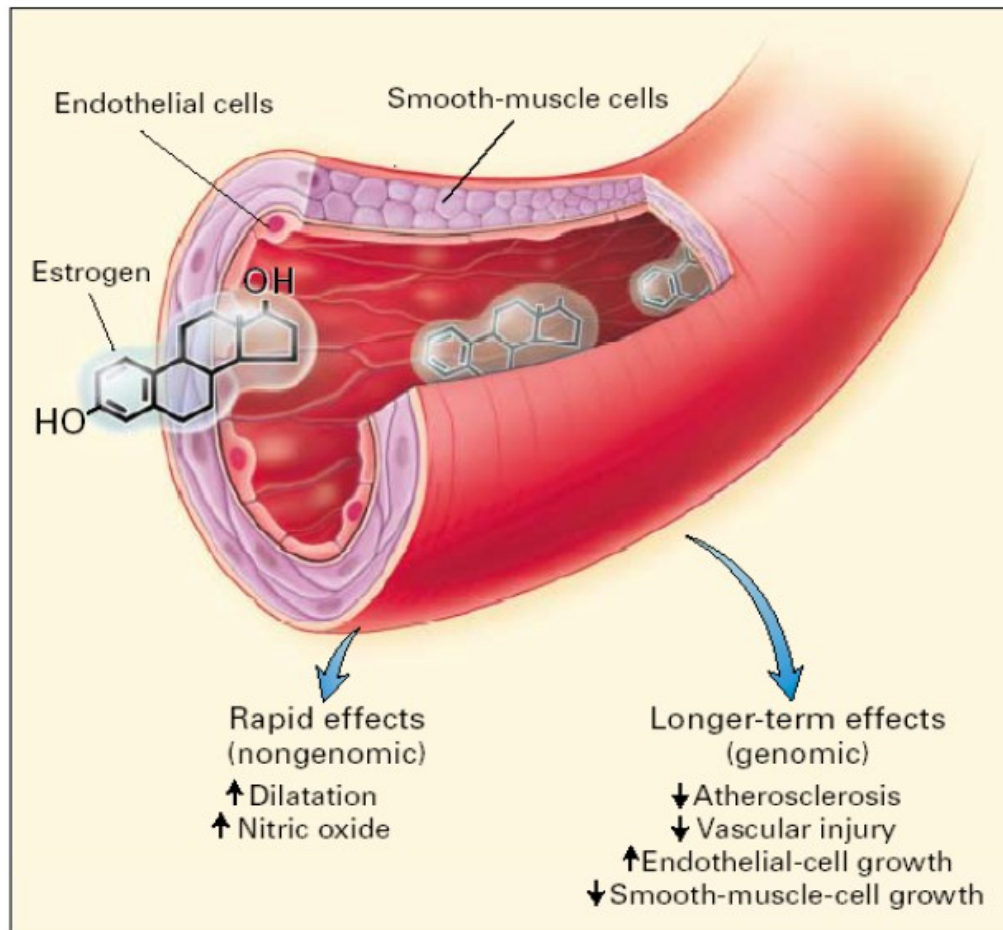


Figure 3 : Effets vasculaires des estrogènes.

Les récepteurs des estrogènes s'expriment au niveau de l'endothélium et du muscle lisse des vaisseaux sanguins. L'estrogène agit par le mode d'action non génomique pour produire des effets rapides ou par le mode d'action génomique pour produire des effets à long terme. Selon le mode d'action non génomique, les estrogènes augmentent la dilatation des vaisseaux et stimule la production de l'oxyde nitrique. À long terme, l'estrogène diminue le risque d'athérosclérose, les dommages vasculaires et la croissance des CML, mais il augmente la croissance des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

Référence : Mendelsohn et Karas, 1999

I.3.a.v.b Influence de la progestérone

La présence des récepteurs de la progestérone de type PR-A et PR-B dans les cellules endothéliales et des muscles lisses des vaisseaux sanguins permet de soulever l'hypothèse que la progestérone puisse avoir un effet sur la régulation du tonus vasculaire. Il semble que la progestérone naturelle et certains types de progestérone synthétique produisent un effet neutre ou potentialisent l'effet vasodilatateur des estrogènes (Dubey et al. 2002). Cependant, certains types de progestérone synthétique agissent comme des antagonistes devant les effets des estrogènes sur la vascularisation. Bref, le type et de la provenance de la progestérone (naturelle ou synthétique) modulent l'effet des estrogènes au niveau vasculaire.

I.3.a.v.c Influence de la testostérone

Des études récentes ont démontré qu'un faible taux de testostérone est associé à une augmentation de la morbidité et à la mortalité de l'homme (Haddad et al. 2007). Également, il semble que le taux de la testostérone est un facteur qui peut avoir une influence sur les maladies cardiovasculaires telles que l'ischémie ou l'arrêt cardiaque (Corona et al. 2011). Les études ont démontré que la testostérone exerce, par un mode d'action non-génomique, un effet vasodilatateur direct sur le système vasculaire (Jones et al. 2010) et plus spécifiquement sur les artères coronaires (Webb et al. 1999). Par l'intermédiaire des récepteurs des androgènes, la testostérone active la voie de signalisation de la PI3-kinase et la phosphorylation de la NO synthase dans le but de produire du NO dans les cellules endothéliales de l'aorte (Yu et al. 2010). D'autres études ont démontré que la testostérone peut induire tant une vasodilatation qu'une

vasoconstriction des vaisseaux sanguins. En fait, il semble que l'effet de la testostérone sur le tonus vasculaire et la pression sanguine dépende de l'équilibre ponctuel entre la vasodilatation et la vasoconstriction (Dubey et al. 2002).

I.3.b Autorégulation du débit sanguin dans les tissus

Il est intéressant de se pencher sur la réaction du système artériolaire en réponse à des changements dans les valeurs des paramètres hémodynamiques systémiques. Que se passe-t-il, par exemple, lorsqu'il y a une chute soudaine de la tension artérielle (TA) ou une activation du SNS provoquant, au contraire, une augmentation de la TA.

Il a été observé que l'élévation de la TA provoque momentanément une hausse du débit sanguin à l'organe suivie d'une vasoconstriction artériolaire qui augmente la résistance et rétablit le débit sanguin à une valeur légèrement supérieure à la valeur initiale. Ce phénomène d'autorégulation est expliqué, d'une part, par la réponse myogénique des CML face à l'augmentation de la tension dans la paroi artériolaire et, d'autre part, par l'accélération de l'élimination des métabolites cellulaires et, conséquemment, de la diminution de leur effet sur le diamètre des artérioles. Inversement, lorsque la TA diminue, le débit baisse d'abord de façon marquée avant d'être redressé à un niveau légèrement inférieur à celui de l'état initial (Moherman et Heller 2006).

Le débit sanguin à l'équilibre dans un tissu donné lors d'un changement de la TA dépend de la valeur de la tension artérielle moyenne (TAM) à l'équilibre. Ainsi, plus

la TAM est basse, plus le débit est bas, et plus la TAM est haute, plus le débit est haut. Cependant, cette relation n'est pas linéaire et il existe un intervalle de valeurs de TAM, entre 80 mmHg et 180 mmHg, pour lequel le débit change très peu (Moherman et Heller 2006). On peut apprécier que cet intervalle inclue les valeurs de TAM retrouvées dans les conditions physiologiques normales. Il en découle que le phénomène d'autorégulation permet, lorsque les paramètres hémodynamiques varient, de maintenir un débit sanguin relativement stable dans un organe n'ayant pas modifié son activité métabolique.

I.3.c Les capillaires

Les capillaires sont le dernier niveau d'embranchement du système circulatoire. Leur lumière est délimitée par des cellules endothéliales. Celles-ci sont planes et disposées de manière circulaire transversalement à l'axe des vaisseaux et de sorte à ce que chaque cellule endothéliale ceinture entièrement ou presque la lumière du capillaire. La paroi endothéliale comporte des fenestrations qui permettent l'échange de substances entre le sang et le parenchyme et dont le calibre dépend du tissu irrigué.

Comme mentionné précédemment, l'organe principal qui régule le débit reçu par un tissu est l'artériole. En effet, la réactivité du système artériolaire aux différents stimuli physiques, chimiques et neurologiques lui permet de générer en grande partie la résistance périphérique et de contrôler le recrutement capillaire. Il n'est pas dit, toutefois, que les capillaires sont des vaisseaux rigides. Ainsi, leur distensibilité a déjà été vérifiée dans plusieurs études (Smaje et al., 1980; Swayne et al. 1989) où l'on

pouvait mesurer une dilatation passive des capillaires. Bien que ce phénomène permette instantanément de diminuer la résistance, il ne peut jouer aucun rôle dans l'augmentation sélective du débit sanguin, puisqu'il se produit invariablement dans tous les capillaires du corps. Ce qui s'avère, cependant, intéressant à considérer au moment de l'interprétation des résultats de la présente expérience est la composante active de la variation du diamètre capillaire. En effet, par l'examen histologique de plus en plus détaillé des capillaires et l'étude des propriétés dynamiques de ces vaisseaux, les recherches, en s'intéressant à ceux qui semblent être les acteurs principaux de la réponse active des capillaires, soit les péricytes, renversent la notion classique selon laquelle les capillaires ne possèdent aucune qualité tonique.

I.3.c.i Les péricytes

Les péricytes sont des cellules situées sur la paroi externe des capillaires et séparés de l'endothélium uniquement par une membrane basale. Ils sont orientés selon l'axe longitudinal des vaisseaux et envoient de multiples projections cytoplasmiques qui entourent le, ou parfois les, vaisseau(x) adjacent(s) (Hirschi et D'Amore 1996). D'autres projections traversent la lame basale pour rejoindre directement les cellules endothéliales qui communiquent réciproquement de la même manière avec les péricytes (Tilton et al 1979). Des fonctions d'entretien, de prolifération, de stabilisation et de communication avec les cellules endothéliales ont été décrites ou suggérées pour les péricytes (Hamilton et Attwell 2010; Hirschi et D'Amore 1996). Il est intéressant de mentionner que malgré la densité considérable des péricytes dans le système nerveux central (Shepro et Morel 1993), on retrouve un ratio de couverture

capillaire (longueur du péricyte/circonférence du capillaire) plus grand dans la rétine que dans le cerveau, cela insinuant peut-être un rôle important des péricytes dans le maintien de l'intégrité rétinienne.

Plusieurs éléments soutiennent l'existence d'une contractilité chez les péricytes. Premièrement, ils semblent partager un lien avec les cellules musculaires lisses (CML). En effet, au fur et à mesure que l'on s'éloigne, en amont ou en aval, des capillaires, les péricytes font d'abord place à des cellules dont l'aspect rappelle à la fois celui des péricytes et de celui des CML, et sont ensuite remplacés, au niveau des artérioles et des veinules, par des CML (Rhodin et Fujita 1968). Deuxièmement, les études immunologiques ont permis de caractériser la présence de l'isoforme de l'actine spécifique au muscle lisse (Herman 1993, Ehler 1995, Toribatake et al. 1997) ainsi que de tropomyosine et de myosine (Joyce 1985) à l'intérieur des péricytes. Ces protéines sont toutes impliquées dans les phénomènes de contraction cellulaire. Enfin, puisqu'il ne s'agit pas du sujet central du présent mémoire, on ne fera que mentionner que de nombreuses études révèlent, *in vitro* et *in vivo*, les propriétés contractiles des péricytes.

I.3.c.ii Régulation active du diamètre capillaire

L'hypothèse d'une modulation du diamètre capillaire introduit la possibilité que soient occasionnées de considérables variations de débit. En effet, à l'échelle capillaire, la loi de Poiseuille, qui ne tient pas compte de l'énergie nécessaire à la déformation des érythrocytes, sous-estime la résistance. Par conséquent, de minimes changements de

diamètre pourraient engendrer des modifications du débit sanguin plus importantes qu'à une échelle plus grande (Hirschi et D'Amore 1996).

Bien que la signification du phénomène dans un contexte physiologique demeure encore incertaine, les péricytes manifestent clairement une réactivité à plusieurs médiateurs endogènes vasoactifs. L'endothéline-1, la thromboxane A2, l'angiotensine II (Dodge et al. 1991; Matsugi et al. 1997) et les catécholamines semblent provoquer la contraction de ces cellules, alors que des prostacyclines, comme PGI₂ (Dodge et al. 1991), l'oxyde nitrique (Haefliger et al. 1994), le peptide vasoactif intestinal (Markhotina et al. 2007) et l'IGF-1 (Sakagami et al. 1999) entraînent leur relaxation. Au niveau de la rétine, plus spécifiquement, l'équipe de Schonfelder et al. (1998) ont mis en évidence une relaxation des péricytes sous l'effet de la bradykinine et d'agents cholinergiques. Ils ont également démontré que l'histamine provoquait, *in situ*, la dilatation des péricytes plutôt que la contraction observée lorsqu'ils sont en culture (Kelley et al. 1988). À cet effet, il est intéressant de constater que les résultats de diverses études suggèrent que la réponse des péricytes aux médiateurs chimiques est modulée par l'état métabolique du milieu. Ainsi, lorsqu'il y a une diminution du pH (Reber et al. 2003) ou une accumulation d'adénosine (Matsugi et al. 1997) secondaire à l'utilisation importante d'ATP, les péricytes se relâchent. Une telle réponse de ces cellules est cohérente avec un rôle physiologique potentiel, puisqu'elle pourrait se traduire en une dilatation des capillaires et, par le fait même, en une augmentation du débit, lorsque la composition du milieu interstitiel reflète une activité cellulaire accrue. De plus, l'effet de certains médiateurs sur les péricytes s'inverse selon les

besoins énergétiques de la zone irriguée. Le lactate, par exemple, un produit de l'activité anaérobie, induit une contraction des péricytes rétinien en présence d'une concentration d'oxygène suffisante, mais une dilatation dans le cas contraire (Yamanashi et al. 2006). Le PDGF-B, un facteur de croissance produit par l'endothélium, induit également des effets qui dépendent de l'état d'oxygénation. De tels exemples suggèrent que, malgré la réponse des péricytes à de nombreuses substances, c'est avant tout les besoins métaboliques qui régulent le comportement cellulaire.

I.3.c.iii Niveau d'action de l'estrogène dans le phénomène de vasodilatation

Les mécanismes de dilatation artériolaire et capillaire ayant été détaillés dans les paragraphes précédents, il est maintenant utile de préciser, étant donné le sujet du présent mémoire, les actions et le niveau d'embranchement vasculaire où ont lieu ces actions spécifiques à l'estrogène.

On constate, en révisant exhaustivement la documentation scientifique, que les études portant sur l'activité vasoactive de l'estrogène concernent presque exclusivement les effets sur les cellules musculaires lisses et donc sur le tonus artériolaire. On sait que les péricytes peuvent exprimer les récepteurs ER-alpha (Bukovsky 2003). Cependant, l'effet que peut avoir l'activation de ces récepteurs sur les péricytes demeure un champ de recherche relativement jeune et aucun article explorant l'effet de l'estrogène sur le diamètre capillaire n'a pu être trouvé. Ainsi, au meilleur des connaissances

actuelles, l'estrogène semble agir principalement au niveau des artérioles, et ce, par l'intermédiaire de la production de NO et de prostacyclines comme expliqué plus haut. Évidemment, on peut supposer que ces médiateurs produits localement parviennent à diffuser vers les péricytes avoisinants et provoquent leur relaxation. Toutefois, le manque de preuves à cet effet et le fait que le tonus artériolaire demeure le facteur limitant le débit qui parvient au lit capillaire situé en aval (parce que la résistance y est plus grande qu'au niveau capillaire) suggèrent que l'importance de l'effet vasodilatateur de l'estrogène se situe surtout au niveau artériolaire.

I.3.d. Détection d'un changement du débit sanguin

Tous les mécanismes de régulation du débit sanguin explorés plus haut sont d'un grand intérêt pour la discussion à venir. Cependant, dans le contexte de la présente étude, on n'étudie pas directement ces mécanismes, puisqu'on s'intéresse d'abord à déterminer si leurs effets (augmentation ou diminution du débit par vasodilatation ou vasoconstriction) sont appréciables. On cherche donc avant tout à déterminer s'il y a ou non des modifications du débit sanguin et à les quantifier. Or, le paramètre mesuré, comme il sera exposé dans la section *Matériels et méthode*, est le taux d'HbO₂. Il devient alors important d'établir un lien entre la mesure effectuée (taux d'HbO₂) et le changement de débit que nous tentons de détecter.

I.3.d.i Métabolisme

Pour comprendre le lien entre le débit et l'oxygénation, il est important d'introduire la notion de métabolisme. On évalue le métabolisme d'un organe en s'intéressant à la

quantité d'oxygène qu'il puise à partir du sang qui l'irrigue. Pour ce faire, il faut tenir compte de la différence de concentration en oxygène entre le sang artériel, $[O_2]_A$, (avant son arrivée à l'organe) et le veineux, $[O_2]_V$, (après son passage dans l'organe). Ainsi, plus la différence est grande, plus la quantité d'oxygène extraite par l'organe l'est aussi. Aussi, il faut connaître le débit sanguin véhiculé à l'organe (Q), car pour une même différence artério-veineuse de concentration en oxygène, plus le débit est grand, plus la consommation d'oxygène est importante. On peut exprimer mathématiquement le métabolisme (M) en fonction des paramètres mentionnés ci-haut par la formule :

$$M = Q * ([O_2]_A - [O_2]_V)$$

I.3.d.ii Évaluation du débit

En manipulant algébriquement la formule précédente nous pouvons obtenir :

$$Q = M / ([O_2]_A - [O_2]_V)$$

Sachant que la $[O_2]_A$ est constante (puisque'elle dépend des échanges gazeux entre l'air et le sang au niveau pulmonaire) et en supposant que le métabolisme d'un organe est fixe dans des conditions physiologiques contrôlées, on peut observer que le seul paramètre qui pourrait indiquer un changement de débit est la $[O_2]_V$. En effet, lorsque celle-ci décroît, elle signe une diminution du débit sanguin et *vice-versa*.

Or, comment obtenir une valeur de $[O_2]_V$ lorsque les mesures sont basées sur un taux d'HbO₂? En fait, comme élaboré plus tôt, l'O₂ sanguin est transporté à la fois par l'Hb

et le plasma. Toutefois, en raison de la très faible solubilité de l'O₂, la concentration totale de ce gaz dans le sang est presque entièrement attribuable à la fraction liée à l'Hb (taux d'HbO₂). Et comme la relation entre le taux d'HbO₂ et la quantité d'oxygène transportée par unité de volume sanguin est directement proportionnelle, le taux d'HbO₂ devient un indice direct de la concentration sanguine en oxygène. Ainsi, un changement du taux d'HbO₂ au niveau veineux dans un organe signe un changement proportionnel dans la [O₂]_V et, par le fait même, un changement du débit sanguin à l'organe.

Dans le cas de la présente étude, la mesure des taux d'HbO₂ se fait au niveau du disque optique. En raison de la présence de capillaires, d'artérioles et de veinules à cet endroit, les taux d'HbO₂ obtenus prendront des valeurs intermédiaires entre celles retrouvées dans le sang artériel et celles retrouvées dans le sang veineux. Or, puisque, comme mentionné précédemment, la [O₂]_A est constante, des changements observés dans les taux d'HbO₂ mesurés reflètent des changements dans la [O₂]_V et permettent donc d'avoir une idée sur les changements de débit sanguin au nerf optique.

I.3.d.iii Modulation du débit par vasodilatation ou vasoconstriction

En supposant que la pression (P) de perfusion de l'organe demeure fixe ou ne diminue que très légèrement, un changement significatif du débit (Q) ne peut être provoqué que par un changement de la résistance vasculaire (R), puisque $Q = P/R$. De plus, étant donné que la résistance dépend de la viscosité sanguine, de la longueur d'un vaisseau et du rayon de celui-ci, et que seul le dernier facteur (le rayon) est

significativement modulable dans des conditions physiologiques, un changement de la résistance marque un changement du calibre vasculaire.

I.4. L'œil

L'œil permet de voir les objets en convertissant, dans son spectre visible, la lumière réfléchie sur ceux-ci en influx nerveux qui sont acheminés au cortex cérébral afin que l'image soit perçue et interprétée.

Grâce à la transparence caractéristique des milieux pré-rétiniens, qui est indispensable à la formation d'une image nette sur la rétine, l'œil est la seule structure du corps humain qui permet d'observer d'une façon non invasive la santé générale des artères et des veines. Ainsi, il est possible de visualiser *in vivo* les artérioles, les capillaires et les veinules qui tapissent le fond de l'œil. Les informations recueillies par l'observation de ce lit vasculaire peuvent être de grande utilité. En effet, ils donnent une bonne idée de l'irrigation de l'encéphale étant donné que la vascularisation de l'œil provient de l'artère carotide interne.

I.4.a. L'anatomie de l'œil

I.4.a.i La cornée

La cornée est une structure transparente qui est située dans la partie antérieure du globe oculaire. Son diamètre moyen est de 11,5 mm et son épaisseur au centre est d'environ 0,52 mm et d'environ 0,65 mm en périphérie. La cornée est la plus puissante surface de réfraction de l'œil. Elle est composée de cinq couches qui sont, de la surface externe jusqu'à la surface interne : l'épithélium, la membrane de

Bowman, le stroma, la membrane de Descmet et l'endothélium. La cornée est attachée à la sclère par la jonction cornéo-sclérale.

I.4.a.ii La sclère

La sclère occupe cinq sixième de la surface du globe oculaire. Elle donne à l'œil sa couleur blanchâtre. Cette structure joue un rôle de protection puisqu'elle est une couche fibreuse qui est composée de tissu collagène, de fibroblastes et de tissu élastique. Elle comporte trois couches : l'épiscière, le stroma et la *lamina fusca*.

I.4.a.iii L'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse est formée par les procès ciliaires du corps ciliaire et elle s'écoule dans la chambre antérieure par la pupille pour ensuite être drainée par le treillis trabéculaire et le canal de Schlemm qui est la voie principale de drainage. L'humeur aqueuse joue un rôle important dans la transmission de la lumière, dans la nutrition de la cornée, du cristallin, du treillis trabéculaire et du vitré antérieur ainsi que dans le maintien de l'homéostasie par l'évacuation des déchets et des toxines. Également, elle est le principal déterminant de la pression intraoculaire (PIO), elle supporte la cornée et elle assure la stabilité dioptrique de l'œil qui est nécessaire à la fonction visuelle.

I.4.a.iv Le corps ciliaire

Le corps ciliaire est une structure annulaire qui a une forme triangulaire en coupe transversale. Il s'étend de l'*ora serrata* à l'éperon scléral. Il est divisé en deux parties. La *pars plana* est une surface lisse qui est la portion postérieure du corps ciliaire. La

pars plicata, connue sous le nom de procès ciliaires, est la portion antérieure et interne du corps ciliaire. Les procès ciliaires sont responsables de la production de l'humeur aqueuse.

I.4.a.v L'iris

L'iris est un diaphragme mince et mobile qui détermine le diamètre de la pupille. Le rôle de l'iris est de contrôler la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil en fonction de la luminosité ambiante. Le diamètre pupillaire est contrôlé par deux muscles spécifiques. Le premier est le muscle sphinctérien qui reçoit une innervation parasympathique et qui est responsable de la constriction de la pupille. Le second est le muscle dilatateur qui est innervé par le système nerveux sympathique et qui est responsable de la dilatation de la pupille. La couleur de l'iris dépend de la quantité de pigment qui est présente sur sa surface antérieure.

I.4.a.vi Le cristallin

Le cristallin est une lentille biconvexe qui se trouve derrière l'iris et juste devant le vitré. Il est entouré d'une capsule élastique qui est très importante pour l'accommodation. Sur la couche externe de la capsule, on retrouve des fibres zonulaires qui attache le cristallin aux procès ciliaires. Le cristallin possède des fonctions importantes dans l'œil puisqu'il a un pouvoir réfractif sur la lumière. Aussi, il joue un rôle dans le filtrage des rayons ultra-violets. Chez les jeunes, le cristallin est une structure souple et flexible, ce qui rend la modification du rayon de courbure (modification de la puissance) possible pour faire la mise au point sur des objets situés

à différentes distances de l'œil. Cependant, à partir d'un certain âge, le cristallin perd son élasticité et devient incapable de faire la mise au point sur des objets rapprochés, ce qu'on appelle la presbytie.

I.4.a.vii Le vitré

Le vitré est un gel semi-solide et transparent qui remplit la chambre postérieure du globe oculaire. Il occupe les deux tiers du volume de l'œil. Le vitré est constitué surtout de collagène et d'acide hyaluronique. Au niveau des couches corticales, on retrouve des hyalocytes qui sont des cellules vitréennes. Le vitré joue un rôle important dans la transmission de la lumière, dans la protection des structures internes de l'œil et dans la protection contre l'entrée de macromolécules dans l'œil. Aussi, il sert de réservoir d'éléments nutritifs pour la rétine et de milieu où sont déversés les déchets de la rétine.

I.4.a.viii La rétine

La rétine est une couche transparente qui tapisse la surface interne du globe oculaire. Elle est divisée en deux portions. La portion antérieure est la rétine aveugle puisqu'elle est dépourvue de photorécepteurs. Elle tapisse le corps ciliaire et l'iris et elle se termine à l'*ora serrata*. La portion postérieure est la rétine sensorielle qui, elle, contient des photorécepteurs. Cette structure sensorielle s'appuie sur la choroïde et c'est le vitré qui la maintient en place. Au centre du pôle postérieur du globe oculaire, on retrouve la fovéa. Dans son centre, il existe une dépression qu'on appelle la *fovea*

centralis, également nommée la fovéole, qui est responsable de la vision la plus précise.

Pour convertir la lumière en influx nerveux, la rétine emploie des photorécepteurs. Il en existe deux types : les cônes et les bâtonnets.

- Les cônes ont une faible sensibilité à la lumière et sont responsables de la vision diurne. Ils permettent d'avoir une bonne acuité visuelle à condition que l'environnement observé soit suffisamment éclairé. Ces photorécepteurs permettent une vision chromatique grâce aux trois types de cônes ayant chacun un pigment différent : l'érythropsine (sensible au rouge), la chloropsine (sensible au vert) et la cyanopsine (sensible au bleu). La fovéole, dont il a été question plus haut, ne contient que des cônes, ce qui explique l'importante acuité visuelle qui la caractérise en vision de jour.

- Les bâtonnets, eux, ont une grande sensibilité et ils sont spécialisés dans la vision nocturne. Ils sont achromatiques et ne permettent donc pas la vision des couleurs.

I.4.a.ix Le nerf optique

Le nerf optique est une extension du système nerveux central et constitue le deuxième nerf crânien. Ce sont les axones des cellules ganglionnaires de la rétine, au nombre de 1,2 million de fibres nerveuses, qui se regroupent ensemble pour constituer le nerf

optique. Ce dernier est formé de quatre parties ; intracrânienne, intracanalair, intraorbitaire et intraoculaire (Remington 2005).

La portion du nerf optique qui nous intéresse le plus est la portion intraoculaire, également nommée disque optique, puisque c'est à cet endroit qu'on effectue les mesures pour déterminer le taux d'oxyhémoglobine dans la présente étude. Le disque optique possède un diamètre vertical de $\approx 1,7$ mm et un diamètre horizontal de $\approx 1,5$ mm. Il est situé à environ 3 à 4 mm en nasal par rapport à la fovéa et, contrairement à cette dernière, ne possède aucun photorécepteur et correspond, en fait, à la tache aveugle (Remington 2005). Le centre du disque optique constitue le point de sortie de l'artère centrale de la rétine et le point d'entrée de la veine centrale de la rétine.

I.4.a.x La choroïde

La choroïde est une couche richement vascularisée située entre la sclère et la rétine. Son rôle est d'assurer un bon approvisionnement sanguin afin de nourrir l'iris et les photorécepteurs de la rétine. La choroïde forme, avec l'iris et le corps ciliaire, l'uvée.

I.4.b. La circulation oculaire

L'artère ophtalmique est une branche de la carotide interne qui est, elle-même, une branche de la carotide commune située dans le cou. Une des premières branches de l'artère ophtalmique est l'artère centrale de la rétine. Cette dernière passe en dessous du nerf où elle perce la dure mère 10 à 15 mm en arrière du globe oculaire. Elle

continue son trajet dans l'axe du nerf optique pour enfin donner l'artère centrale de la rétine qui entre dans l'œil.

La circulation rétinienne et la circulation uvéale constituent les deux sources d'approvisionnement sanguin du globe oculaire. L'artère centrale de la rétine et la veine centrale de la rétine approvisionnent la circulation rétinienne de l'œil. En ce qui concerne la circulation uvéale, elle est assurée par les artères ciliaires qui entrent dans le globe oculaire indépendamment du nerf optique et qui passent par la tunique uvéale.

I.4.c. Les maladies oculaires

I.4.c.i Quelques chiffres sur les maladies oculaires

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), en 2009, on recensait environ 314 millions de personnes atteintes de déficiences visuelles dans le monde desquelles 45 millions étaient non-voyantes. De plus, on remarque une augmentation de la fréquence de la cécité avec l'âge, car environ 82% des non-voyants ont plus de 50 ans. Aussi, on observe une hausse de la fréquence des déficiences visuelles dans les pays en développement où on compte déjà environ 87% des cas. De plus, il semble que les femmes en post-ménopause démontrent un excès de cas de maladies oculaires en comparaison aux hommes du même groupe d'âge (Klein 2001; OMS; Ogueta et al. 1999). Un lien entre la variation des hormones sexuelles stéroïdiennes et les maladies oculaires est très probable, puisqu'on retrouve des récepteurs des HSS dans différents tissus de l'œil (Gupta et al. 2005).

I.4.c.ii Quelques maladies oculaires touchant plus fréquemment les femmes que les hommes

On pense que l'excès de risque dans le développement de maladies oculaires chez les femmes post-ménopausées comparativement à des hommes du même groupe d'âge serait causé par les changements hormonaux se produisant chez les femmes après la ménopause. Plusieurs chercheurs ont tenté de savoir s'il existait un lien entre les changements des niveaux hormonaux et l'équilibre du métabolisme oculaire chez la femme, et de nombreuses études exhaustives militent en faveur de cette hypothèse (Belfort et al. 1995; Gupta et al. 2005; Karadeniz et al. 2001; Klein 2001; Oguta et al. 1999; Verbeken 2003). Ces études suggèrent que les estrogènes ont un effet direct sur les yeux, puisqu'on a démontré l'existence des récepteurs nucléaires spécifiques aux estrogènes, ER α et ER β , dans différents tissus de l'œil (Gupta et al. 2005; Ogueta et al. 1999). Parmi ces maladies suspectées d'être en lien avec un manque de stimulation chronique par les estrogènes, on peut nommer la cataracte, la dégénérescence maculaire liée à l'âge ainsi que le glaucome.

I.4.c.ii.a La cataracte

Selon les statistiques, il semble que la principale cause de trouble visuel dans le monde serait la cataracte (Freeman EE 2001). En fait, la cataracte se caractérise par l'opacification graduelle du cristallin et, éventuellement, par la perte totale de sa transparence, ce qui occasionne des troubles de vision (Lang 2002). La prévalence de cette maladie est plus élevée chez les femmes en post-ménopause que chez les

hommes du même âge (Freeman 2001; Gupta et al. 2005; Klein 2001; Leske et al. 2004; Livingston et al. 1994; Verbeken 2003). Il semble que la prévalence des opacités nucléaires soit moins élevée chez les femmes qui ont été exposées aux estrogènes durant une plus grande période de temps, i.e. celles ayant eu une ménarche précoce ou un nombre élevé de grossesses, ou ayant utilisé la pilule contraceptive.

Des études ont rapporté qu'il existe un lien entre l'hormonothérapie de substitution chez les femmes en post-ménopause et la diminution de l'incidence de la maladie. Le traitement hormonal aurait un effet protecteur contre le développement d'opacités corticales, nucléaires et sous-capsulaires (Freeman 2001; Klein 2001; Verbeken C 2003). Cette hypothèse est crédible, car des études ont démontré la présence de récepteurs estrogéniques de type $ER\alpha$ et $ER\beta$ dans le cristallin (Ogueta et al. 1999).

I.4.c.ii.b Le glaucome

La valeur de la pression intraoculaire normale est de 10 à 21 mmHg. Pour obtenir une pression intraoculaire stable, il faut maintenir un équilibre entre la production de l'humeur aqueuse par le corps ciliaire et le drainage qui se fait par le treillis trabéculaire et le canal de Schlemm. Il s'avère que l'incidence du glaucome à angle ouvert, avant l'âge de 50 ans, est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (Armaly et al. 1965). Après l'âge de 50 ans, cependant, l'incidence du glaucome devient presque égale chez les femmes et les hommes (Gupta et al. 2005). De plus, certaines études ont démontré que la pression intraoculaire est moins élevée chez les femmes lors de la grossesse et autour de la période d'ovulation (Hulsman 2001;

Verbeken 2003). On pense que ces observations résultent de la capacité du 17β -estradiol, la forme d'estrogène prédominante chez la femme non ménopausée, à stimuler la production d'oxyde nitrique (NO). Par son pouvoir vasodilatateur, ce dernier a la capacité de diminuer la pression intraoculaire en agissant sur la résistance de l'endothélium vasculaire et celle du muscle lisse. Par ces mécanismes, le NO est capable d'agir directement au niveau du trabéculum, du canal de Schlemm et des canaux collecteurs et il agit indirectement la tension du muscle ciliaire. Bref, le NO facilite le drainage de l'humeur aqueuse et il diminue ainsi la pression intraoculaire (Sator et al. 1997; Verbeken 2003).

En ce qui concerne le glaucome à angle fermé, on le retrouve surtout chez les sujets de 60 ans et plus chez qui l'incidence est de 1:1000. L'incidence de cette maladie est trois fois plus élevée chez la femme dans ce groupe d'âge (Lang 2002).

I.4.c.ii.c La dégénérescence maculaire liée à l'âge

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la troisième cause mondiale de déficience visuelle et la première cause de déficience visuelle dans les pays industrialisés selon l'OMS. Cette maladie entraîne une perte de la vision centrale et touche surtout les personnes âgées de plus de 50 ans (Gupta et al. 2005). Il semble que l'incidence de DLMA soit 2,2 fois plus élevée chez les femmes de 75 ans et plus comparativement aux hommes du même groupe d'âge (Klein et al. 1997) et que l'occurrence de la maladie soit associée à une ménopause précoce.

Il existe deux types de DMLA :

- La DMLA non exsudative se distingue par l'apparition des druses dans l'épithélium pigmentaire de la rétine et par l'atrophie de ce dernier (Lang 2002).
- La DMLA exsudative peut avoir les mêmes caractéristiques que la DMLA non exsudative, mais se distingue par la présence d'une membrane néovasculaire.

Une étude a démontré que les femmes en ménopause qui utilisent une hormonothérapie contenant des estrogènes ont moins de risque de développer la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative en comparaison avec les femmes qui ne prennent pas l'hormonothérapie (Risk factors for neovascular age-related macular degeneration 1992). Cela suggère qu'il existe un lien probable entre les hormones sexuelles féminines et le risque de développer certaines maladies oculaires.

I.4.d. La sécheresse oculaire

Bien que la sécheresse oculaire ne fasse pas partie des maladies oculaires, elle demeure une condition affectant beaucoup d'individus. Son incidence est plus élevée chez les femmes et surtout chez les femmes en post-ménopause (Klein 2001; Gupta et al. 2005; McCarty 1998; Schaumberg et al. 2003; Versura et Campos 2005). En fait, la sécheresse oculaire est une condition qui apparaît en post-ménopause chez la femme en raison d'une diminution de la production des larmes. Les études suggèrent que cela se produit à cause d'une déficience en hormones sexuelles stéroïdiennes où on parle surtout des estrogènes et des androgènes chez les femmes en post-ménopause (Versura et Campos 2005).

I.4.e. Les effets potentiels du cycle menstruel sur les fonctions de l'œil

Plusieurs études ont démontré que les fonctions visuelles subissaient des modifications selon les différents états hormonaux (Guttridge et al. 1994). Tout d'abord, il semble que le débit sanguin de l'œil soit l'un des paramètres affecté par les hormones sexuelles stéroïdiennes. Cela est suggéré par une étude dans laquelle la circulation rétrobulbaire a été évaluée par imagerie Doppler (Toker et al. 2003). Ainsi, une vitesse sanguine et un indice de résistivité plus grands ont été mesurés chez les femmes en âge de procréer comparativement à des femmes ménopausées. Ensuite, des études scientifiques ont souligné l'existence d'une variation de l'épaisseur de la cornée au cours du cycle menstruel. Selon les résultats obtenus, on constate que la cornée centrale est plus mince au début du cycle et que son épaisseur augmente lors de l'ovulation et à la fin du cycle. Cette variation de l'épaisseur de la cornée centrale durant le cycle menstruel peut avoir un impact direct sur l'acuité visuelle des femmes et a été attribuée aux fluctuations des niveaux des hormones sexuelles stéroïdiennes, et plus particulièrement, étant donné que la cornée est munie de récepteurs à estrogènes, à la variation des niveaux d'estrogènes durant le cycle menstruel (Giuffrè et al. 2007; Suzuki et al. 2001). Enfin, les résultats d'une étude réalisée à l'École d'optométrie de l'Université de Montréal (Brûlé et al. 2007) ont démontré qu'il existait une différence entre l'électrorétinogramme (ERG) des femmes et celui des hommes. En conditions photopiques, il semble que l'amplitude de l'ERG des femmes est plus large que celui des hommes et cela autant durant la phase folliculaire que durant la phase lutéale du cycle menstruel de chaque femme. Cependant, en

conditions scotopiques, on a constaté une différence significative entre les ERG des deux sexes seulement durant la phase folliculaire du cycle menstruel des femmes (Brûlé et al. 2007).

I.5. Objectif et hypothèse

I.5.a. Objectif

Une revue exhaustive de la littérature a permis de constater qu'aucune étude n'a été effectuée pour déterminer le taux d'oxygénation des lits capillaires du disque optique en fonction des changements hormonaux cycliques chez les femmes en âge de procréation. Ce sera donc le sujet de la présente étude.

À titre comparatif, les taux d'oxyhémoglobine dans les lits capillaires du disque optique chez des hommes du même groupe d'âge que les femmes impliquées dans l'étude ont été mesurés afin de pouvoir interpréter l'éventuelle observation d'une variabilité de l'oxygénation du disque optique chez les femmes. De futures études seront effectuées afin de pouvoir comparer les taux d'oxygénation des lits capillaires du disque optique entre les femmes en âge de procréation et les femmes post-ménopausées.

C'est grâce à un système de réflectométrie, constitué d'une caméra de fond de l'œil reliée à une caméra vidéo numérique et à un spectrographe, qu'il est possible de mesurer le taux d'oxyhémoglobine dans les lits capillaires du disque optique. La technique sera détaillée dans la section *Matériels et méthodes*.

I.5.b. D'autres études en lien avec notre domaine de recherche

D'après une étude portant sur les changements hémodynamiques de la vascularisation oculaire en fonction du cycle menstruel, il semble que la pulsatilité, l'indice de résistance ainsi que la vélocité systolique maximale, mesurés par échographie à effet Doppler pour la circulation rétrobulbaire, ne connaissent pas de différence statistiquement significative au cours du cycle menstruel. Il a donc été suggéré que l'effet global des hormones sur le système circulatoire rétrobulbaire ne permettait pas d'apprécier un changement du débit sanguin oculaire pendant le cycle menstruel (Karadeniz et al. 2001).

Dans une autre étude récente (Deschênes et al. 2010), on a comparé un groupe de femmes ménopausées qui étaient sous thérapie hormonale avec un autre groupe de femmes du même groupe d'âge qui ne prenaient pas d'hormonothérapie (HT). Selon les résultats de cette étude, le flux sanguin est significativement plus élevé dans l'artère inféro-temporale de la rétine et dans la région de la tête du nerf optique chez les femmes traitées par hormonothérapie. Toujours dans le cadre de cette étude, on a évalué l'effet de l'administration d'estradiol (E_2) chez les rates ovariectomisées. Une augmentation de 22% à 45% de la perfusion rétinienne aurait été observée. Bref, on pense que l'hormonothérapie ainsi que le traitement par l' E_2 augmente le flux sanguin et protégerait ainsi les fibres nerveuses (Deschênes et al. 2010).

I.5.c. Hypothèse

En se basant sur les informations scientifiques recueillies après une revue détaillée de la documentation scientifique, on pense obtenir des valeurs de taux d'oxyhémoglobine élevées au niveau du disque optique à la fin de la phase folliculaire et durant la phase lutéale. En effet, le haut niveau d'estrogènes pendant ces deux moments devrait favoriser la production de NO (Collins et Rosano 1998; Harris-Yitzhak 2000; Mendelsohn et Karas 1999; Zerr-Fouineau 2006) et de prostacycline (Lamontagne 1992), deux substances vasodilatatrices. Bien que les études portant sur les effets vasoactifs des HSS autres que l'estrogène soient moins nombreuses et moins concluantes, nous pouvons tout de même émettre les prédictions suivantes : d'une part, la testostérone ne devrait pas causer de variation cyclique de l'oxygénation puisque cette hormone est maintenue à des niveaux relativement stables chez la femme; d'autre part, la progestérone devrait, comme mentionné précédemment, potentialiser l'effet vasodilatateur de l'estrogène durant la phase lutéale et faciliter la détection d'un changement du débit au disque optique durant la phase lutéale. Ainsi, le fait que ces HSS produisent un effet neutre ou favorisant l'action des estrogènes renforce l'hypothèse énoncée au début du paragraphe. En effet, l'augmentation du diamètre artériolaire en réponse à la stimulation estrogénique, réponse amplifiée ou inchangée par celle des autres HSS, devrait diminuer la résistance vasculaire et permettre l'augmentation du débit sanguin au disque optique. En supposant que le métabolisme, et donc la quantité d'oxygène consommée, au niveau du disque optique

est stable, un débit sanguin augmenté devrait diminuer l'extraction d' O_2 par unité de volume sanguin et donc permettre la détection de taux plus élevés d' HbO_2 .

Chapitre II

Protocole

II.1. Protocole expérimental

Pour atteindre l'objectif fixé dans le cadre de ce mémoire, on a établi des procédures qui respectent le code d'éthique et on a déposé une demande d'éthique à un comité de déontologie. Une fois le projet accepté, on a choisi des sujets volontaires et on les a répartis en deux groupes en fonction de la disponibilité des sujets. Il y avait quatre participantes féminines en âge de procréation et un participant masculin du même groupe d'âge dans le premier groupe. Dans le second groupe, il y avait deux participantes féminines en âge de procréation et deux participants masculins du même groupe d'âge. Le total des sujets participant à l'étude était de neuf femmes en âge de procréation et de trois hommes. Le même protocole a été appliqué dans les deux groupes de l'étude. Une fois les résultats obtenus, on a effectué une analyse de variance (ANOVA) du pourcentage d'HbO₂ en fonction du cycle menstruel afin d'évaluer le degré de signification des résultats.

II.1.a. Les critères de sélection

Pour être admis dans l'étude, il fallait respecter certaines conditions. Les sujets devaient être âgés entre 18 et 35 ans. Ils devaient avoir une bonne santé générale sans aucune histoire de maladie chronique (diabète, épilepsie, maladie cardiovasculaire, pulmonaire ou rénales, etc.), ne prendre aucun médicament pendant la durée de l'étude et ne pas fumer. Une bonne santé oculaire était requise pour pouvoir participer à l'étude. À cet effet, un optométriste de la Clinique Universitaire de la Vision (Université de Montréal) a effectué un examen visuel de base chez chaque sujet potentiel. Les candidats devaient avoir une acuité visuelle avec correction de 6/6 ou

mieux, des champs visuels normaux, un astigmatisme $< -1,00$ D, une anisométrie $< -1,00$ D et une pression intraoculaire entre 10 et 20 mm Hg inclusivement. Les candidats ont été exclus de l'étude s'ils avaient des anomalies oculaires (glaucome, strabisme, amblyopie, etc.), s'ils avaient des formes d'opacification des milieux oculaires qui empêchent la visualisation du fond d'œil (cataractes, dystrophie ou des anomalies cornéennes, etc.) et s'ils étaient allergiques ou s'ils réagissaient mal aux gouttes dilatatrices de la pupille.

II.1.b. Les critères de sélection spécifiques aux femmes

Les femmes devaient avoir un cycle menstruel régulier. La durée du cycle menstruel des femmes participantes variaient entre 28 jours et 34 jours. Les participantes ne devaient prendre aucune sorte de pilules contraceptives durant la période d'étude, puisque celles-ci contiennent des hormones exogènes qui interfèrent nécessairement avec les hormones sexuelles endogènes des femmes. Il est intéressant de souligner que toutes les participantes à l'étude n'avaient jamais pris de pilules contraceptives.

II.1.c. La durée de l'étude

La durée de l'expérimentation s'étendait sur une période d'environ cinq semaines afin de pouvoir couvrir le cycle menstruel de toutes les femmes. En ce qui concerne les hommes, la durée de l'expérience s'étendait sur une période semblable à celle des femmes afin de servir de groupe contrôle. On effectuait trois séances de trente minutes d'expérimentation par semaine pour un total d'une quinzaine de séances pour chaque sujet. Idéalement, chaque séance était séparée de la suivante par au moins une journée

de repos pour les sujets. De plus, aucune expérimentation n'avait lieu durant les fins de semaine.

II.1.d. Le déroulement de la première séance pour chaque femme

Lors de la première séance, chaque femme devait signer le formulaire de consentement (annexe II) et compléter un questionnaire sur son cycle menstruel (annexe IV). Cela permettait de prédire, dès la première journée de l'expérience, la journée d'ovulation en se basant sur la théorie. En effet, on sait que l'ovulation précède de 14 jours le début des menstruations du cycle suivant. On effectuait un test de l'hormone lutéinisante (test de LH) autour de la journée d'ovulation prédite pour confirmer le jour de la survenue de l'ovulation.

II.1.e. Le déroulement de chaque séance

II.1.e.i Calibrage de l'appareil de mesure de la réflectométrie

Avant l'arrivée des sujets, il est important de calibrer l'appareil de mesure de la spectroréfléctométrie. On s'assure que tous les paramètres de la machine soient identiques d'une séance à l'autre. À la suite du calibrage de la machine, on enregistre pendant trente seconde l'arrière-plan de la chambre noire où sont effectuées les mesures. Cela permet d'éliminer toutes les interférences qui peuvent influencer les mesures. Également, on effectue un enregistrement de la même durée sur une image virtuelle du fond de l'œil afin que cette dernière serve de référence.

II.1.e.ii Dilatation pupillaire

À chaque séance, le sujet se présentait à une heure fixe, identique à chaque séance. On administrait, dans l'œil droit, une goutte de proparacaine, un anesthésiant topique, de concentration 0,5%. Par la suite, on ajoutait une goutte de tropicamide 0,5% et une goutte de chlorhydrate de phényléphrine 2,5% pour dilater la pupille. L'effet maximal des gouttes dilatatrices était atteint après une durée de 20 et 30 minutes. Durant ce temps, le sujet devait répondre à un questionnaire sur les habitudes de vie (Annexe V). Aussi, on demandait au sujet de donner des renseignements sur des observations pertinentes qui pourraient influencer les résultats de la séance. Par la suite, on procédait à la collecte des données.

II.1.e.ii La prise des mesures

Une technique employant la réflectométrie a été utilisée pour mesurer le taux d'oxyhémoglobine sur le disque optique. Le système utilisé était composé d'une caméra de fond d'œil reliée à une caméra vidéo numérique et à un spectrographe (figure 4). Lors de la prise des mesures, on projetait un faisceau lumineux de faible intensité sur la rétine de l'œil droit du patient. L'image réfléchie par le fond d'œil était elle-même réfléchie sur un miroir troué en son centre et captée par une caméra vidéo numérique. Cela permettait de visualiser l'image du fond de l'œil droit du sujet sur un écran d'ordinateur. La partie de l'image qui passait par l'orifice central du miroir créait une tache noire sur l'image du fond d'œil affichée sur l'écran d'ordinateur et était transmise par l'intermédiaire d'une fibre optique à un spectrographe. Pour maintenir la fixation, le sujet regardait de son œil gauche l'image de son fond d'œil

droit qui est projeté sur l'écran de l'ordinateur. Quant à la lumière captée par le spectrographe (celle qui passe par l'orifice centrale du miroir), elle était divisée en ses différentes composantes spectrales avant d'être envoyée à un ordinateur. Par la suite, on pouvait obtenir un taux d'oxyhémoglobine grâce à modèle mathématique basé sur les signatures spectrales de l'hémoglobine (Diaconu 2009); ce modèle permet d'associer le spectre de la lumière réfléchie sur le fond d'œil à un taux d'oxyhémoglobine. Soixante mesures étaient effectuées pendant trente secondes à chaque séance et pour chaque sujet. La moyenne des résultats obtenus était calculée afin de déterminer le taux d'HbO₂ mesuré pour la séance.

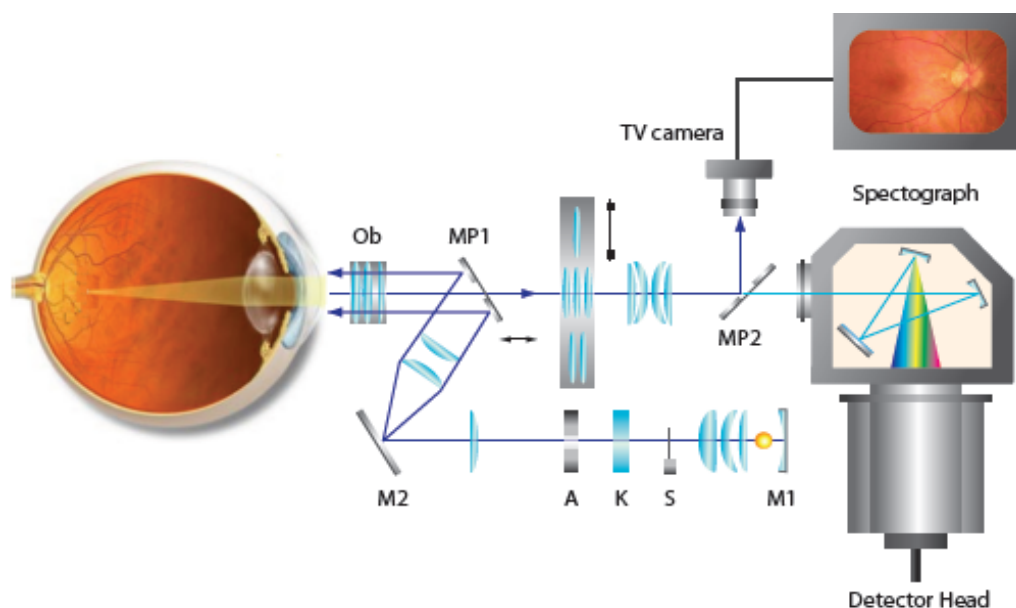


Figure 4 : Une présentation schématique du système réflectométrie de l'œil.
Référence : Vucea et al. 2011

II.1.e.iii Tests complémentaires

En même temps que la mesure du taux d'HbO₂ sur le disque optique, on mesurait le pourcentage d'oxygénation artérielle et le pouls du sujet à l'aide d'un oxymètre relié à son index.

Chapitre III

Résultats et Discussion

III. Résultats et Discussion

La question centrale sur laquelle se penche la présente étude est, rappelons-le, de savoir s'il existe ou non un lien entre les variations hormonales cycliques chez la femme en âge de procréer et l'oxygénation du disque optique. En s'appuyant sur les résultats d'études portant sur les effets vasculaires des hormones sexuelles femelles, nous avons émis l'hypothèse que l'œstrogène devrait favoriser l'irrigation du disque optique par l'intermédiaire de ses propriétés vasodilatatrices et augmenter, par le fait même, l'apport en oxygène aux structures de l'œil. Le corolaire expérimental de cette hypothèse est que la variation du taux d'oxyhémoglobine mesurés par spectrorélectométrie devrait être corrélée avec la variation des concentrations plasmatiques en estrogène au cours du cycle menstruel. Comme nous n'avions pas accès à la mesure des niveaux sanguins d'œstrogène au cours du cycle menstruel, nous nous référerons, tel que mentionné dans l'introduction, à la variation théorique de ceux-ci rapportée dans la documentation scientifique.

Le cycle menstruel est une succession d'événements ayant une durée plus ou moins variable et propre à chaque individu. Dans de telles conditions, il est primordial, si l'on entreprend établir une comparaison entre différents sujets, de trouver un élément commun et pratiquement invariable d'une personne à l'autre, en l'occurrence, l'ovulation. En effet, il s'agit d'un événement ponctuel marquant la séparation entre les deux phases du cycle menstruel. Nous savons que la durée de la phase folliculaire varie d'un individu à l'autre et, dans certains cas, d'un mois à l'autre chez un même

individu. La phase lutéale, quant à elle, est d'une durée généralement plus stable d'environ 14 jours. Quoiqu'il en soit et peu importe la durée de ces phases, nous connaissons la façon dont changent les concentrations en estrogène pendant le cycle menstruel. En effet, les niveaux de cette hormone augmentent tout au long de la phase folliculaire jusqu'à un pic préovulatoire, atteignent un autre pic durant la phase lutéale puis diminuent graduellement jusqu'à des valeurs minimales retrouvées en début de phase folliculaire. S'il existe réellement un lien entre l'estrogène et l'oxygénation du disque optique, que l'effet de cette hormone n'est pas compensé par d'autres mécanismes et finalement que l'amplitude de l'effet en question dépasse la marge d'erreur introduite par notre méthode, nous devrions retrouver une corrélation entre ces deux variables. Dans le cas où nous observerions une tendance qui se répète chez tous les sujets féminins, mais qui ne suit pas la variation théorique des taux plasmatiques d'estrogène, il faudra suspecter un processus hormonal, mais impliquant peut-être d'autres hormones sexuelles et agissant peut-être par d'autres mécanismes. Si, par contre, nous constatons une tendance de la variation du taux d'oxyhémoglobine similaire chez les sujets d'un même groupe, mais différente d'un groupe à l'autre, il faudra admettre la possibilité que des conditions d'expérimentation hors de notre contrôle ou desquelles nous n'avons pas tenu compte ont pu avoir un impact sur nos mesures. À cet effet, rappelons que les valeurs mesurées chez les sujets masculins seront d'une grande utilité pour appuyer ou infirmer cette hypothèse. Enfin, si nous ne décelons aucune tendance commune, il faudra conclure qu'il n'y a pas de changement significatif du taux d'oxyhémoglobine au niveau du disque optique au cours du cycle menstruel. Une discussion portant sur les sources d'erreur sera

également nécessaire afin d'étudier la sensibilité de la détection de variations dans le taux d'oxyhémoglobine mesuré sur le disque optique par spectrorélectométrie.

III.1. Évolution des taux d'HbO₂ chez les femmes en fonction du cycle menstruel

Les tableaux suivants exposent les pourcentages d'hémoglobine oxygénée mesurés au niveau des lits capillaires du disque optique chez six femmes en âge de procréation (F1, F2, F3, F4, F5 et F6) en fonction des jours du cycle menstruel propre à chaque femme. Les valeurs d'oxygénation artérielle et de pouls correspondantes y sont également présentées.

Tableau II: Le **taux d'oxyhémoglobine (HbO₂)**, présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'**oxygénation artérielle** et la **fréquence cardiaque**, mesurés par un oxymètre, **en fonction du cycle menstruel de la femme 1 (F1)**

Jour	Taux d'HbO₂	Écart type	Oxygénation artérielle (%)	Pouls Battement/minute
1	72,48	2,05	97,00	67
2	73,51	1,50	98,00	62
6	68,82	2,28	99,00	56
8	71,87	2,15	99,00	67
10	71,73	1,95	99,00	63
13	70,42	2,47	98,00	59
15	67,73	2,31	98,00	86
16	71,97	2,71	99,00	56
17	69,18	2,28	98,00	75
19	69,83	1,80	98,00	73
21	68,69	2,51	98,00	72
24	60,47	4,33	98,00	80
26	68,36	1,68	98,00	76
28	72,22	2,45	98,00	80
31	68,90	2,92	98,00	74
33	72,48	2,05	97,00	67

Tableau III : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO₂), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 2 (F2)

Jour	Taux d'HbO ₂	Écart type	Oxygénation artérielle (%)	Pouls Battement/minute
1	67,90	2,30	98,00	74
3	64,32	2,78	98,00	69
4	66,65	2,18	98,00	77
8	67,98	2,28	98,00	67
10	66,59	2,64	98,00	68
12	65,28	1,90	98,00	76
15	64,40	3,79	98,00	74
17	58,98	2,30	98,00	75
18	66,70	2,21	98,00	76
20	67,60	5,33	97,00	75
22	65,25	3,38	98,00	79
24	66,75	2,40	99,00	70
27	62,38	3,53	98,00	81
29	67,05	2,60	98,00	76
33	67,90	2,30	98,00	74

Tableau IV : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO_2) des lits capillaires du disque optique de la troisième Le **taux d'oxyhémoglobine (HbO_2)**, présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'**oxygénation artérielle** et la **fréquence cardiaque**, mesurés par un oxymètre, **en fonction du cycle menstruel de la femme 3 (F3)**

Jour	Taux d' HbO_2	Écart type	Oxygénation artérielle (%)	Pouls Battement/minute
2	70,83	2,11	98,00	80
5	68,08	2,38	98,00	84
7	67,27	2,37	98,00	80
9	69,75	2,05	97,00	90
12	67,72	1,94	98,00	82
14	67,25	1,85	98,00	91
15	67,87	2,18	98,00	89
19	73,30	2,90	98,00	84
21	69,55	2,55	98,00	82
23	67,73	2,33	98,00	86
24	66,27	2,23	97,50	79
26	68,83	2,30	97,00	78
28	70,83	2,11	98,00	80

Tableau V : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO₂), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 4 (F4)

Jour	Taux d'HbO ₂	Écart type	Oxygénation artérielle (%)	Pouls Battement/minute
1	63,70	1,69	98,00	74
2	67,00	2,05	98,00	80
4	68,92	2,53	97,00	78
7	58,23	4,02	98,00	78
9	70,22	3,05	99,00	80
10	75,12	7,06	98,00	75
14	72,83	2,70	99,00	64
16	73,48	2,99	98,00	76
17	72,98	3,67	99,00	76
21	71,53	3,38	97,00	82
23	64,03	3,00	98,50	80
24	66,65	2,38	98,00	83
26	68,35	1,71	98,00	79

Tableau VI: Le taux d'oxyhémoglobine (HbO₂), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 5 (F5)

Jour	Taux d'HbO₂	Écart type	Oxygénation artérielle (%)	Pouls Battement/minute
1	72,24	2,59	98,00	64
3	67,41	2,49	98,00	54
6	66,01	2,42	97,00	66
8	70,17	2,77	97,00	68
10	67,63	1,91	98,00	59
13	64,83	2,36	97,00	67
15	65,82	2,43	97,50	63
17	68,43	3,05	99,00	67
21	66,17	2,66	98,00	73
22	66,92	3,71	97,00	84
24	67,62	2,76	97,50	61
27	70,59	2,69	98,00	58

Tableau VII : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO₂), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction du cycle menstruel de la femme 6 (F6)

Jour	Taux d'HbO₂	Écart type	Oxygénation artérielle (%)	Pouls Battement/minute
2	72,20	1,48	99,00	68
4	72,15	2,18	95,00	64
6	77,96	2,85	99,00	65
9	68,78	3,46	99,00	70
11	70,50	2,21	97,00	76
13	74,25	3,07	99,00	67
17	70,95	1,79	98,00	73
18	70,58	1,68	97,00	84
23	71,33	1,87	97,00	77
25	72,42	2,19	97,00	74
27	74,16	5,41	98,00	71
30	74,33	2,52	98,00	76
32	76,07	2,36	96,89	68

III.2. Évolution des taux d'HbO₂ en fonction des jours d'expérimentation chez les hommes

Les tableaux suivants présentent les valeurs des taux d'oxyhémoglobine mesurés au niveau des lits capillaires du disque optique chez trois hommes (H1, H2 et H3) en fonction des jours d'expérimentation en débutant par la première journée de l'expérience. On retrouve également dans les tableaux les valeurs d'oxygénation artérielle et de pouls qui ont été mesurés à chaque séance par un oxymètre.

Tableau VIII : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO₂), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction des jours d'expérimentation, en débutant par le jour 1 de l'expérience, chez le sujet masculin 1 (H1)

Jour	Taux d'HbO ₂	Écart type	Oxygénation artérielle (%)	Pouls Battement/minute
1	69,18	2,97	97,00	75
5	74,71	2,19	98,00	78
8	71,20	9,53	97,00	81
10	68,41	4,97	98,00	87
12	73,18	4,44	98,00	79
15	67,67	2,38	97,00	90
17	71,55	3,04	98,00	91
18	72,60	3,58	98,00	77
22	72,45	2,31	98,00	75
24	74,50	3,75	98,00	71
26	69,56	2,26	98,00	73
29	67,77	2,77	98,00	70
31	61,67	2,26	99,00	67

Tableau IX: Le **taux d'oxyhémoglobine (HbO₂)**, présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'**oxygénation artérielle** et la **fréquence cardiaque**, mesurés par un oxymètre, **en fonction des jours d'expérimentation**, en débutant par le jour 1 de l'expérience, chez le **sujet masculin 2 (H2)**

Jour	Taux d'HbO₂	Écart type	Oxygénation artérielle (%)	Pouls Battement/minute
1	69,13	2,59	98,00	74
3	81,00	2,53	96,00	84
6	71,00	2,00	98,00	68
8	68,50	2,33	96,00	67
9	68,78	2,17	96,83	71
15	69,70	2,66	99,00	59
17	70,27	1,76	98,00	70
20	71,02	2,02	98,00	67
22	68,78	2,71	98,00	96
23	67,00	1,88	96,33	77
27	70,00	2,59	96,80	76
29	70,58	2,17	98,00	71
30	65,87	2,52	98,00	83

Tableau X : Le taux d'oxyhémoglobine (HbO₂), présenté en pourcentage, mesuré par réflectométrie en exposant les lits capillaires du disque optique à une source de lumière de faible intensité pendant 30 secondes, ainsi que le pourcentage d'oxygénation artérielle et la fréquence cardiaque, mesurés par un oxymètre, en fonction des jours d'expérimentation, en débutant par le jour 1 de l'expérience, chez le sujet masculin 3 (H3)

Jour	Taux d'HbO ₂	Écart type	Oxygénation artérielle (%)	Pouls Battement/minute
1	68,41	3,71	98,00	52
2	63,18	2,64	98,00	48
6	60,40	5,00	98,00	59
8	61,57	2,17	99,00	45
9	60,78	4,18	95,00	57
14	59,83	3,02	98,00	41
15	66,12	2,83	97,00	45
17	61,20	2,90	99,00	45
20	63,65	2,74	97,00	57
23	63,30	3,59	97,00	49
27	67,18	3,65	95,50	55
29	64,30	3,98	98,00	46
30	60,53	2,55	98,00	48

Les résultats présentés dans le tableau II sont ceux de la femme F1 et ont été rapportés en guise d'exemple sur les figures 5, 6 et 7 qui suivent. La journée d'ovulation est représentée par le jour zéro sur le graphique et elle sépare le cycle menstruel en deux phases : la phase folliculaire et la phase lutéale. Les trois graphiques exposent respectivement le taux d'HbO₂ seul, superposé à la courbe théorique de variation des taux d'estradiol durant le cycle menstruel, puis superposé aux courbes des valeurs de pouls et d'oxygénation mesurés par pulsomètre. Les graphiques tracés individuellement pour les autres sujets ne seront pas présentés.

Suivant les figures 5 à 7, sont présentés le graphique de la figure 8, sur lequel sont superposées les courbes du taux d'HbO₂ en fonction du cycle menstruel pour les six femmes de l'étude, et celui de la figure 9, sur lequel sont superposées les courbes du taux d'HbO₂ en fonction des jours d'expérimentation pour les trois hommes de l'étude.

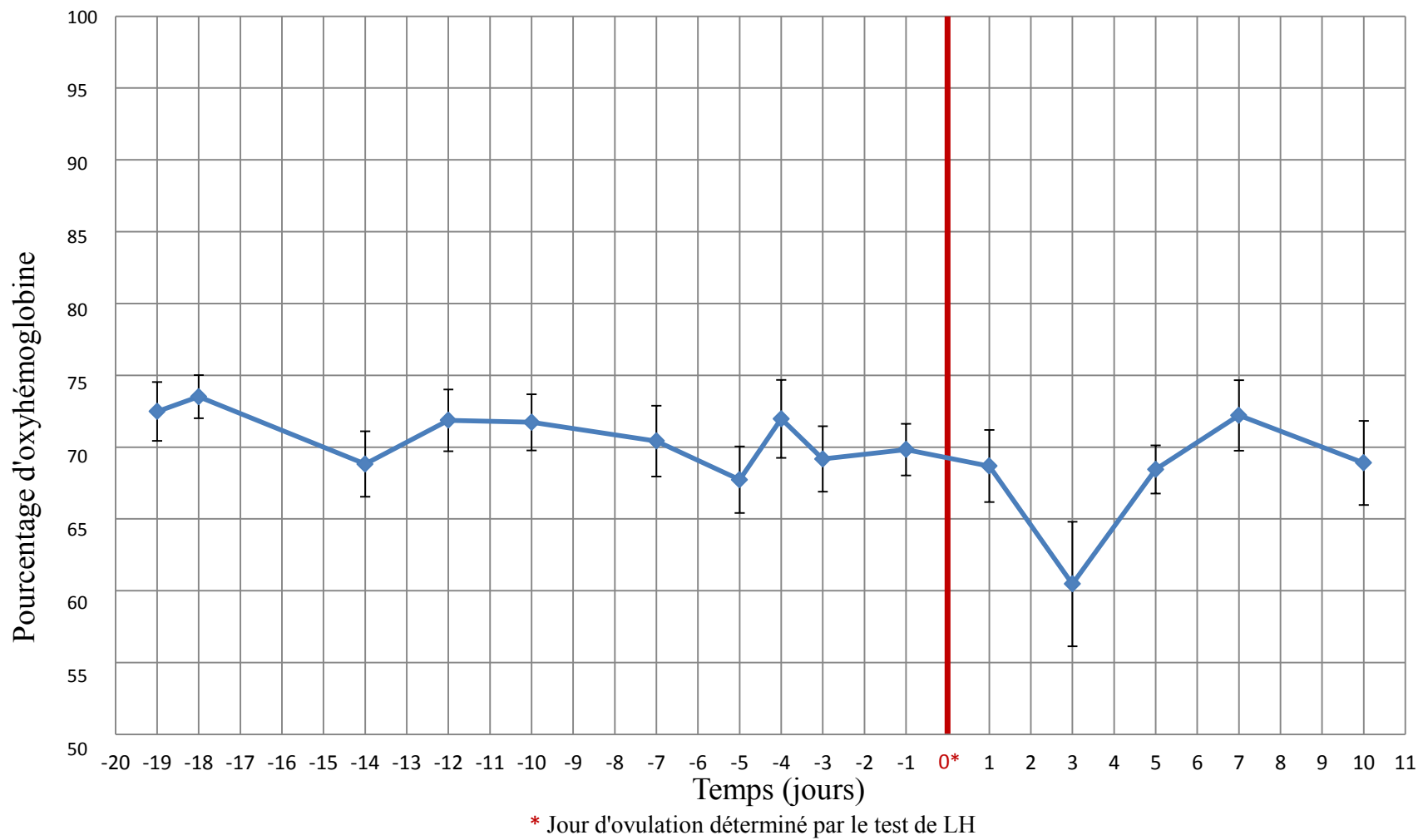


Figure 5: Le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO₂) mesuré au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie en fonction du cycle menstruel du sujet féminin **F1**

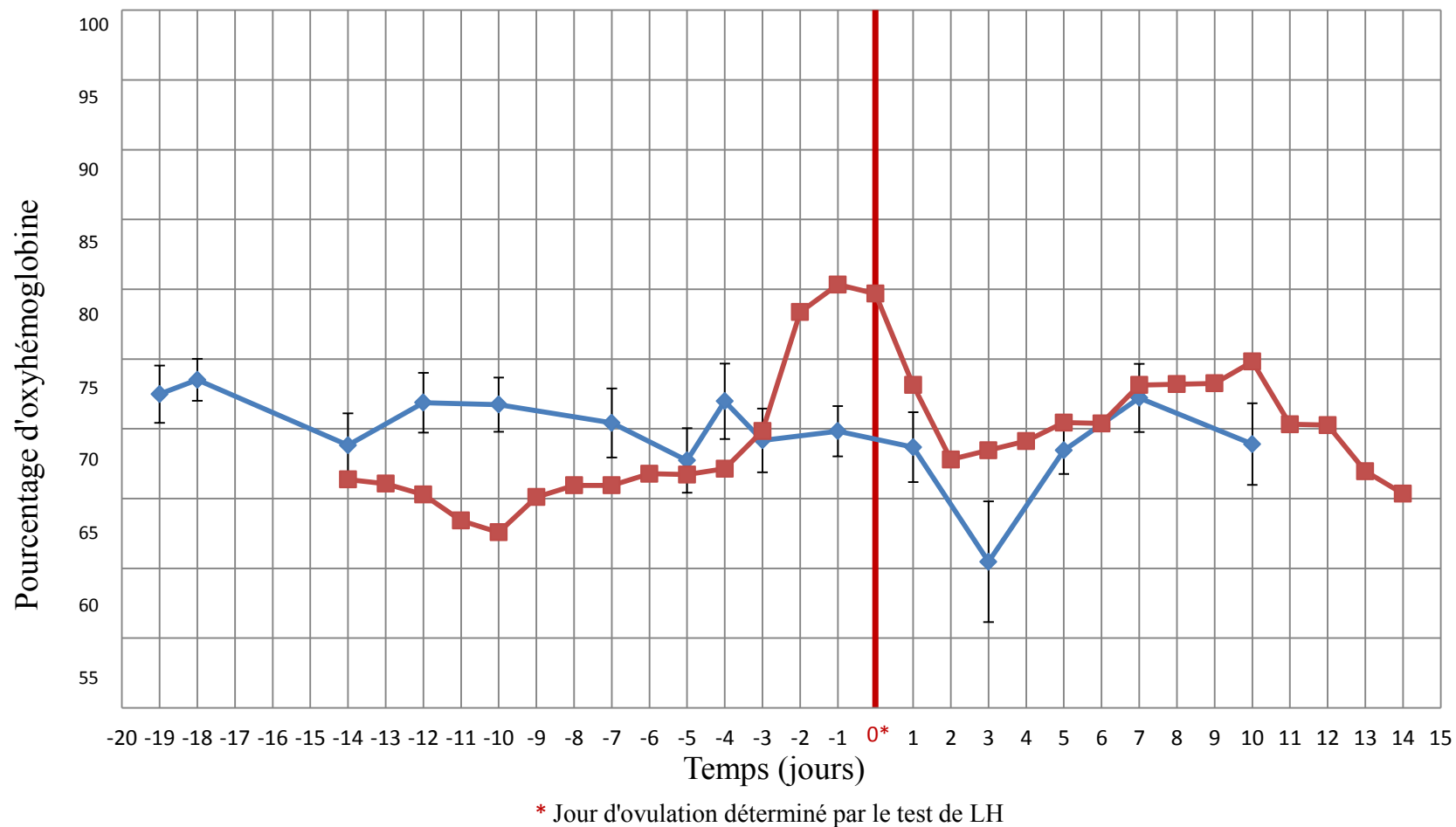


Figure 6: La courbe représentant le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO₂) mesuré chez le sujet **F1** au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie superposée à la courbe représentant le schéma d'évolution théorique des niveaux d'estradiol

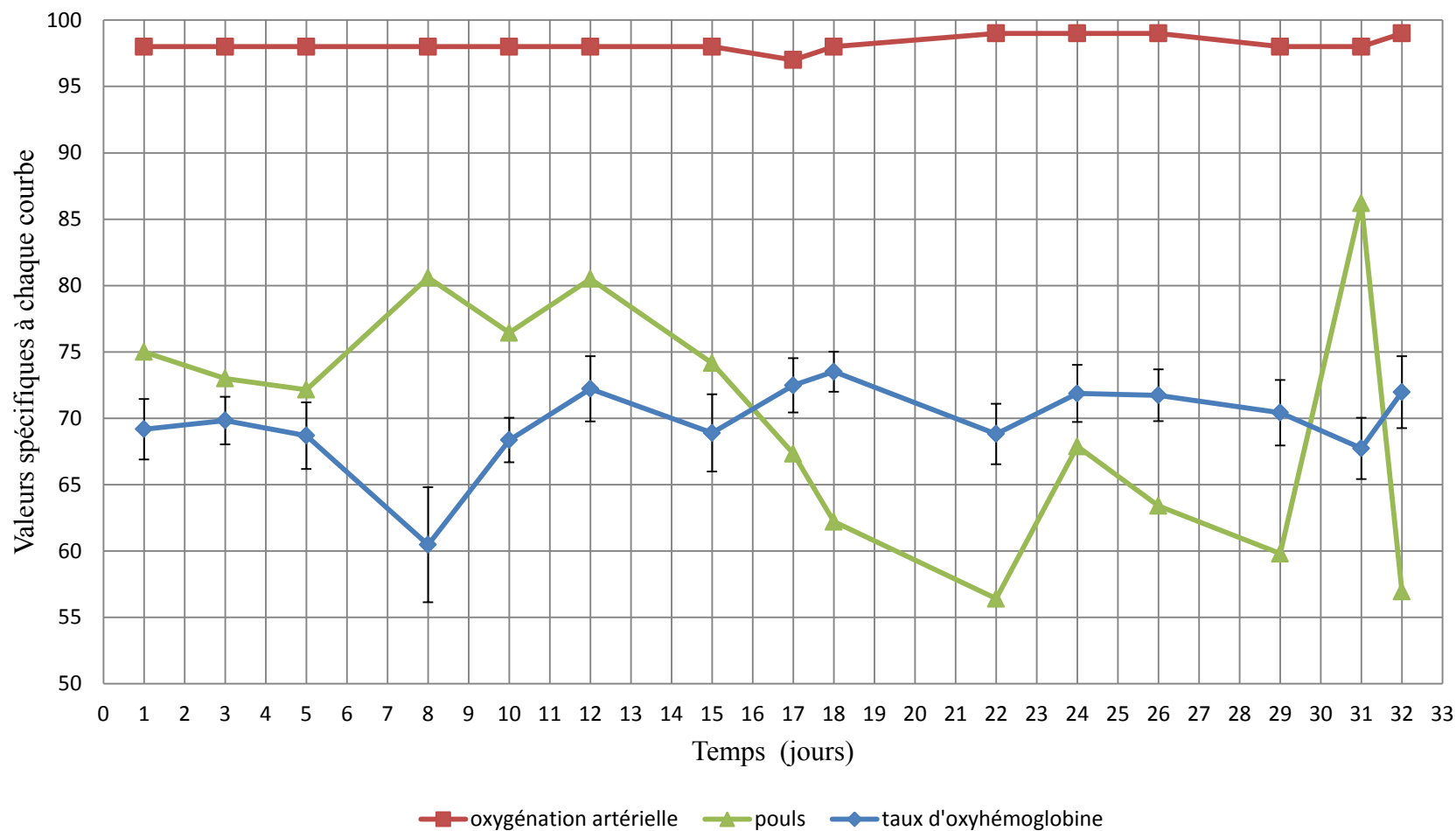


Figure 7: Le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO_2) mesuré au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie, ainsi que l'oxygénation artérielle et le pouls mesurés par pulsomètre en fonction des jours d'expérimentation en débutant par le premier jour de l'expérience chez le sujet **F1**

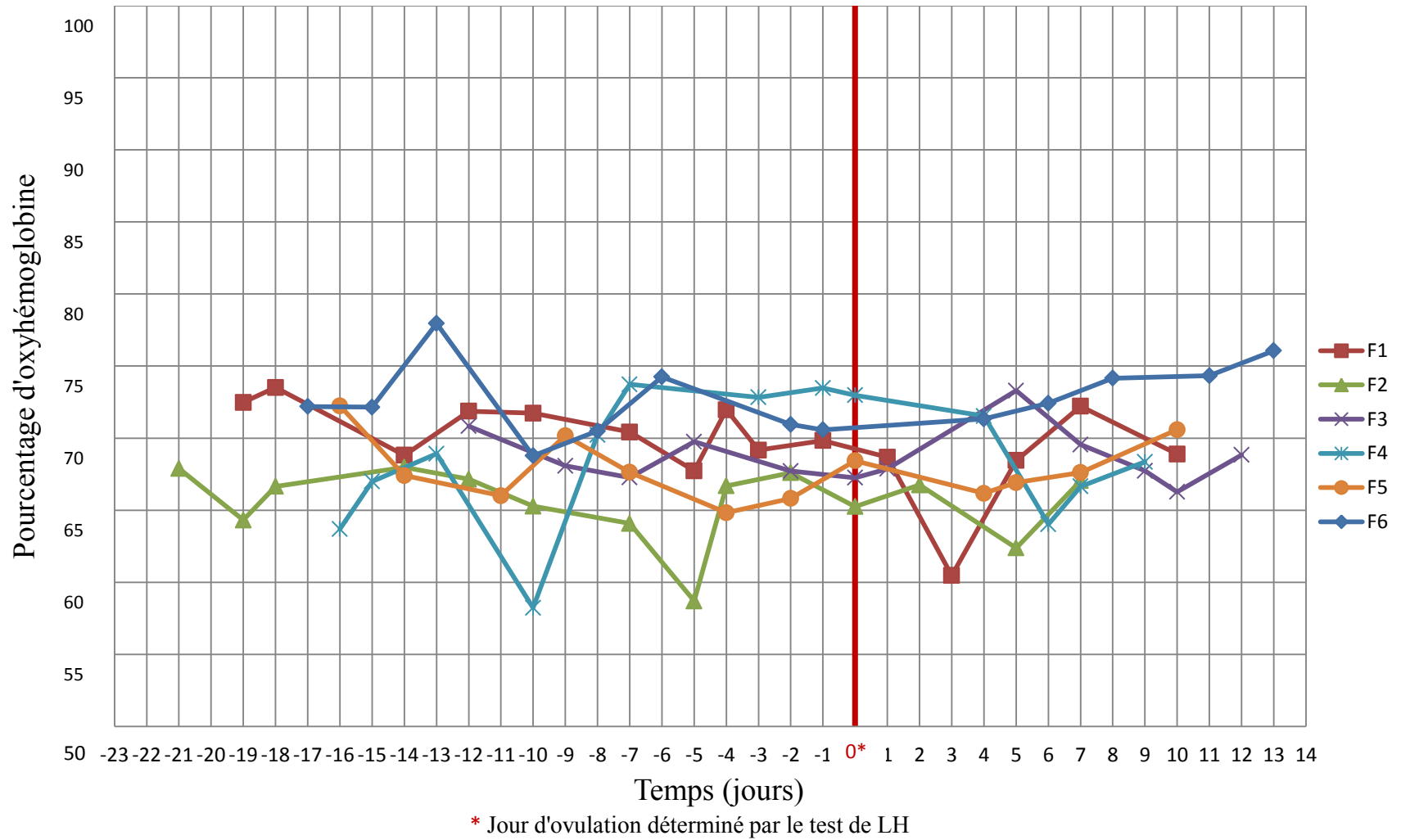


Figure 8: Le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO₂) mesuré au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie en fonction du cycle menstruel de toutes les femmes participantes à l'étude

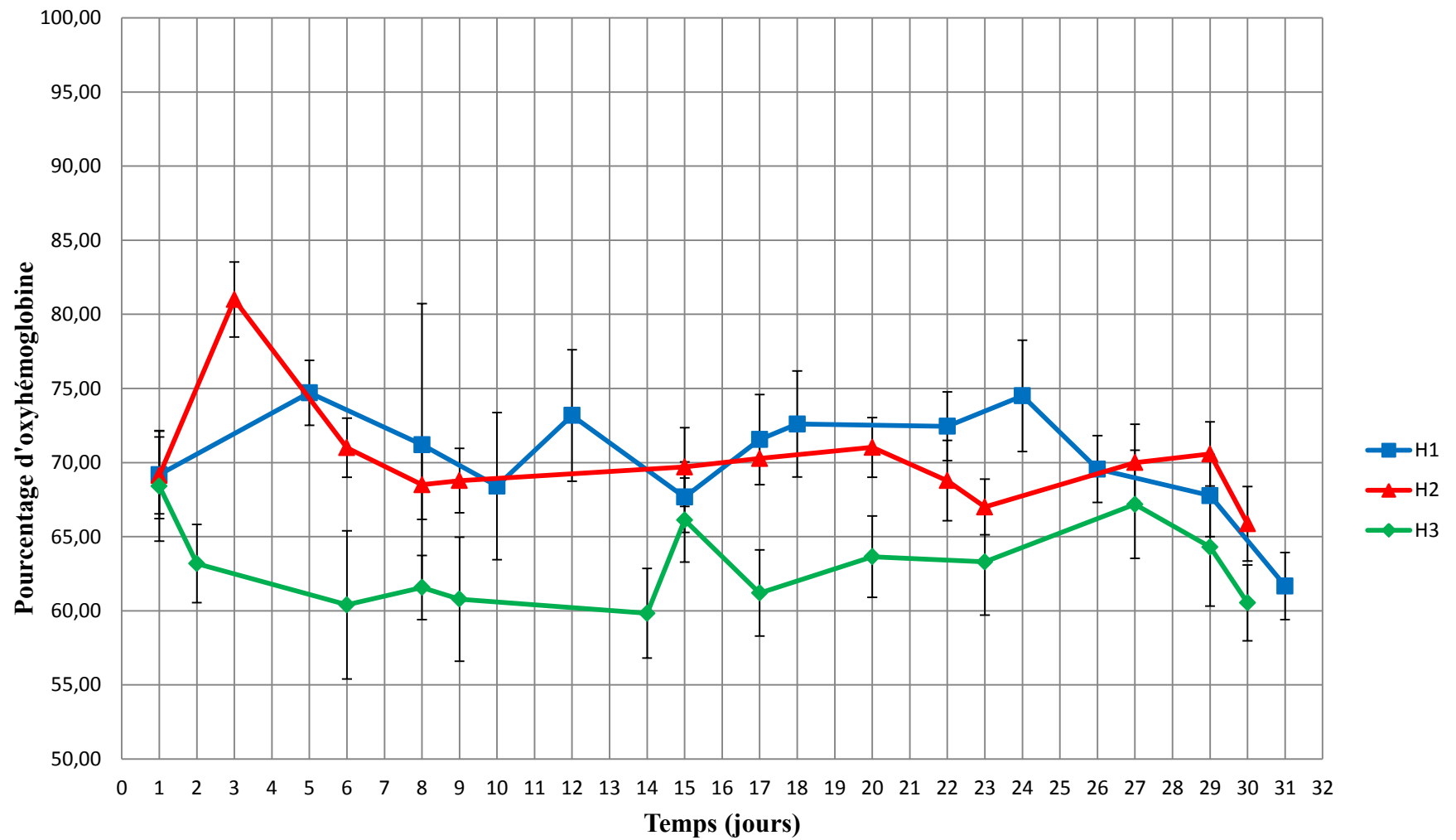


Figure 9: Le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO₂) mesuré au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie en fonction du jour 1 de l'expérience chez les hommes (H1, H2 et H3)

III.3. Évolution des taux d'HbO₂ en fonction du cycle menstruel

Les graphiques mettant en relation le taux d'oxyhémoglobine et le cycle menstruel pour chaque sujet n'ont permis d'observer que de rares fluctuations (figure 5 à titre d'exemple). En effet, les écarts types pour les valeurs mesurées étaient souvent trop larges pour permettre d'observer des changements significatifs du taux d'HbO₂. Il en émane que l'oxygénation du disque optique est stable au cours du cycle menstruel et que, par le fait même, on ne peut pas établir une corrélation avec les variations hormonales, en particulier celles de l'estrogène, chez la femme en âge de procréer. Il est important, toutefois, de préciser qu'on ne peut exclure avec certitude l'existence d'une relation entre les hormones et le taux d'oxyhémoglobine au niveau du disque optique. Ainsi, l'on se souvient que la valeur d'oxyhémoglobine pour chaque jour d'expérimentation est une moyenne de soixante valeurs mesurées sur 30 secondes. Or, l'écart type à la moyenne (environ 2%) dépend principalement de l'amplitude et de la fréquence des saccades de l'œil pendant la prise des mesures. Si les écarts types deviennent relativement larges, ils peuvent camoufler une signification réelle des changements d'HbO₂ observés durant le cycle menstruel. À cet effet, une attention particulière a été portée pendant les séances d'expérimentation au maintien d'une constance dans le site de mesure chez chaque sujet. Malgré tout, comme la topographie vasculaire du disque optique est propre à chaque individu, il devient difficile de comparer les valeurs d'HbO₂ entre les différents sujets (figure 8).

III.4. Relation entre le taux d'HbO₂ mesuré et la courbe théorique de la variation des niveaux d'estradiol en fonction du cycle menstruel

Afin de faciliter la comparaison de la courbe représentant le pourcentage d'oxyhémoglobine avec la courbe théorique d'estradiol pendant le cycle menstruel, cette dernière a été ajustée en modifiant son amplitude et son ordonnée à l'origine de sorte à se superposer à la courbe d'HbO₂. Il est donc important de préciser que la courbe de l'estradiol sur la figure 6, présentée à titre d'exemple, ne présente plus des valeurs réelles de concentration et qu'elle n'est employée que pour l'étude des concordances ou discordances entre ses variations et celles de l'HbO₂. En outre, comme mentionné plus haut, la phase lutéale est d'une durée relativement stable. L'étude des corrélations entre les variations hormonales et d'oxygénation pendant cette portion du cycle menstruel sera donc plus facile. En ce qui concerne la phase folliculaire, il est vrai que sa durée est beaucoup plus variable. D'ailleurs on a pu observer sur les graphiques superposant la courbe théorique des niveaux d'estrogènes et les valeurs d'HbO₂ (la figure 6 en est un exemple) que, pour certains sujets, la courbe d'HbO₂ commence avant celle de l'estradiol. Cependant, reprenant le principe théorique selon lequel l'estradiol connaît un pic préovulatoire et voit ses niveaux augmenter graduellement durant la phase folliculaire avant ce pic, on peut imaginer que les courbes d'estradiol se prolongent vers la gauche en maintenant des valeurs relativement basses tout en suivant une augmentation progressive.

Malgré les manipulations apportées à la courbe de l'estradiol, il faut rappeler que, même dans l'éventualité où tous les sujets avaient un cycle de 28 jours, leur profil de variation hormonal ne peut être parfaitement identique à celui des courbes théoriques dont les valeurs représentent en réalité des moyennes pour un large groupe de femmes. La concordance entre les événements hormonaux et les variations de l'oxygénation du disque optique, s'il en est, ne pourra être qu'approximative.

À la suite des explications présentée dans la présente section, il est possible d'entreprendre l'interprétation des graphiques superposant les courbes de l'estradiol et du taux d'HbO₂ (se référer à la figure 6). Une observation attentive des graphiques n'a pas permis d'établir une corrélation claire entre les variations du taux d'HbO₂ au niveau du disque optique et celles des concentrations hormonales. En effet, le seul indice d'une possible corrélation se trouvait pendant la phase lutéale des sujets F1 (figure 6), F5 et F6. Puisqu'il ne s'agit que de la moitié des sujets féminins, et que la corrélation n'était pas entièrement consistante et ne concernait que l'une des deux phases, on peut difficilement conclure qu'elle soit significative.

Une ANOVA a été effectuée afin de comparer les valeurs obtenues pour les six femmes. Ainsi, le cycle menstruel a été divisé en quatre phases (P1, P2, P3 et P4), deux avant l'ovulation et deux après l'ovulation. La moyenne des taux d'HbO₂ mesurés pour chacune de ces phases était calculée pour chacune des femmes. La figure 10 représente le résultat de l'analyse, qui s'avère non significatif, avec une valeur P de 0,8743 et confirme donc les observations exposées plus haut, c'est-à-dire

qu'il n'y a pas de variation détectable du taux d'HbO₂ au niveau des capillaires du disque optique au cours du cycle menstruel.

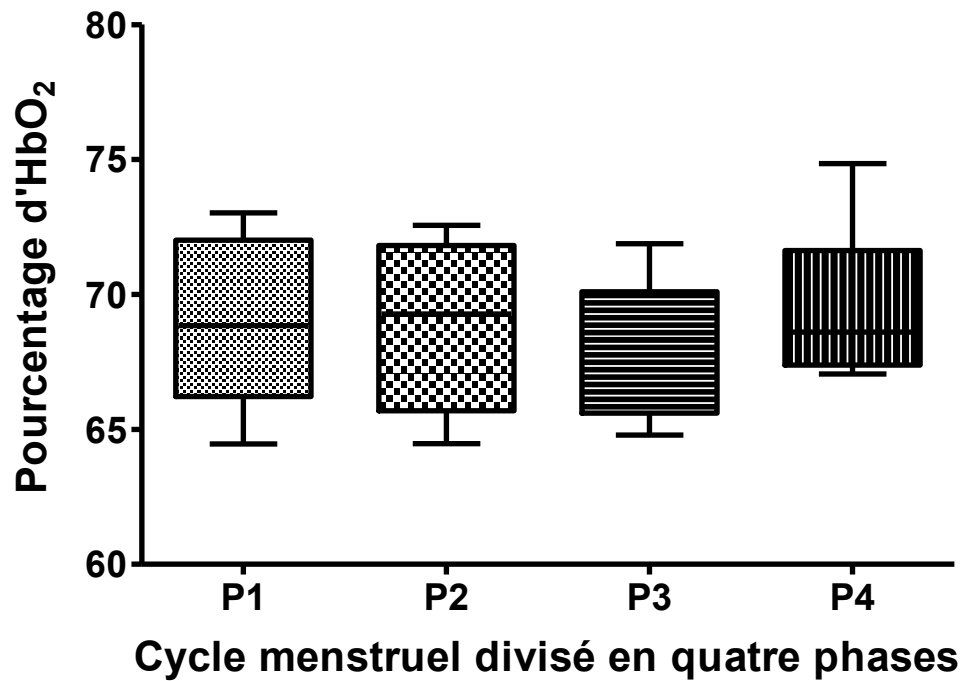


Figure 10 : Analyse de variances (ANOVA) du pourcentage d'HbO₂ en fonction du cycle menstruel qui a été divisé en quatre phases (P1, P2, P3 et P4) pour les femmes de l'étude.

III.5. Recherche d'autres facteurs pouvant expliquer les variations d'HbO₂

Une corrélation entre les niveaux d'estradiol et celles des taux d'HbO₂ n'ayant pas été décelée, il est pertinent de rechercher s'il existe un autre paramètre ou événement aux variations duquel serait corrélée la courbe d'HbO₂. Plusieurs facteurs sont à considérer.

III.5.i Paramètres hémodynamiques systémiques

Afin de vérifier si l'oxygénation du disque optique était modifiée par des changements de débit et/ou d'oxygénation systémiques, nous avons tenté de trouver une corrélation entre les taux d'HbO₂ chez chaque sujet et les paramètres hémodynamiques que nous avons mesurés chez ce même sujet à chaque journée d'expérimentation. Aucune corrélation n'a pu être identifiée. La figure 7 illustre un exemple de cette comparaison chez le sujet F1.

III.5.ii Erreur de technique

Dans le cas où une erreur de technique aurait affecté les taux d'HbO₂ chez les sujets, elle devrait être identifiable en vérifiant si les tendances observée sur les courbes d'HbO₂ dépendent de la journée d'expérimentation. En effet, puisque les conditions d'expérimentation, la calibration des appareils et la manière d'effectuer les mesures sont relativement constantes pendant une même journée d'expérimentation, si un changement dans ces éléments desquels dépend la fiabilité des mesures serait survenu d'une journée d'expérimentation à l'autre, on devrait pouvoir observer des variations similaires de l'oxygénation du disque optique chez les sujets lorsque leurs résultats

sont présentés en fonction des jours d'expérimentation. Ces données ont été rapportées sur des histogrammes dans lesquels les résultats pour chaque sujet (assigné à une couleur spécifique) sont exposés (figures 11 et 12). En observant les figures 11 et 12, on constate qu'il ne semble pas exister de relation entre la journée d'expérimentation et les variations des taux d'HbO₂.

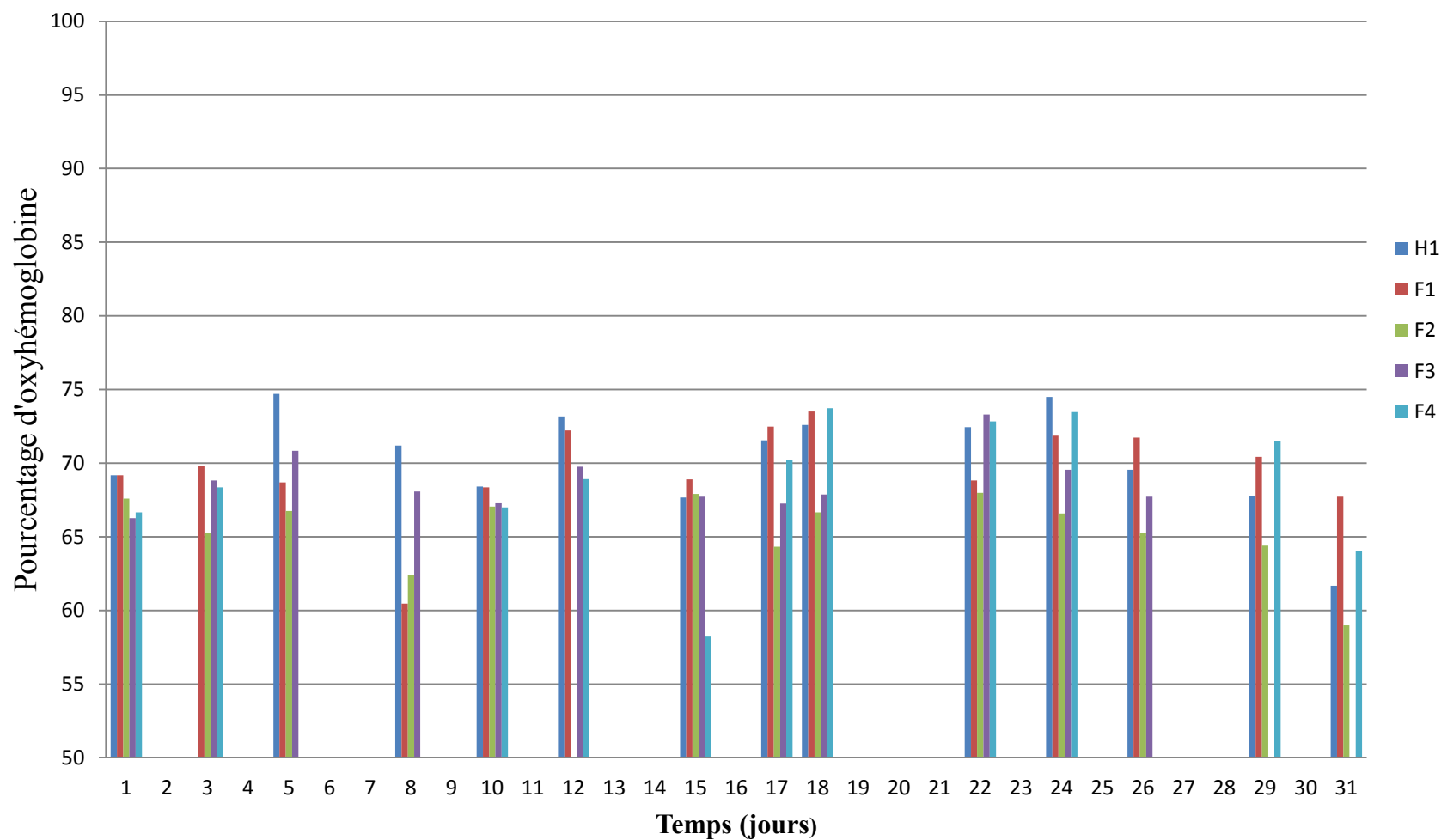


Figure 11: La variabilité du pourcentage du taux d'oxyhémoglobine(HbO₂) mesurée au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie chez tous les sujets du premier groupe de l'expérience (H1, F1, F2, F3, et F4) en fonction de chaque jour de l'expérience

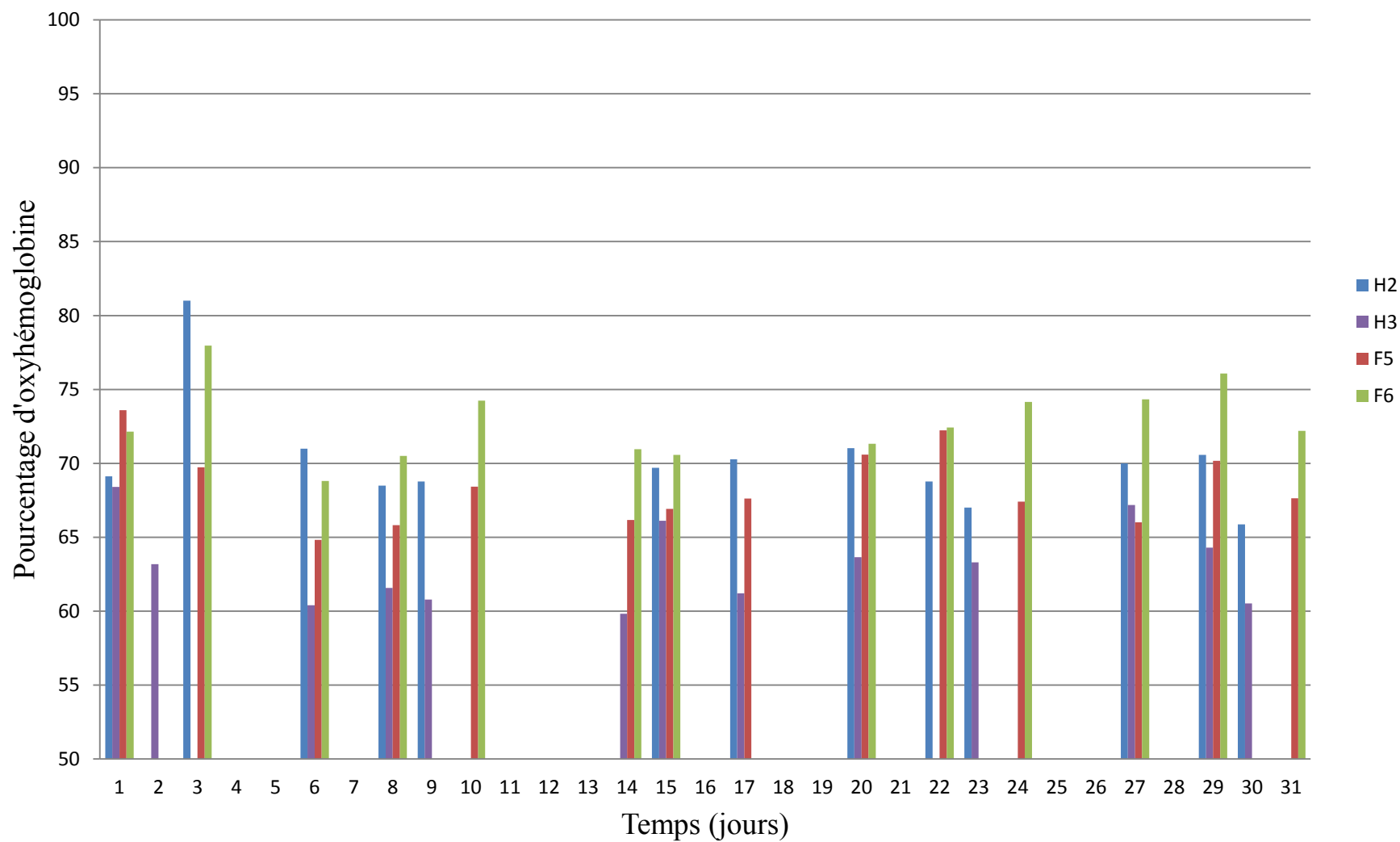


Figure 12: La variabilité du pourcentage du taux d'oxyhémoglobine(HbO₂) mesurée au niveau du disque optique par la technique de réflectométrie chez tous les sujets du deuxième groupe de l'expérience (**H2, H3, F5 et F6**) en fonction de chaque jour de l'expérience

III.5.iii Facteur environnemental

Il serait intéressant d'étudier l'effet de la variation d'un facteur environnemental, comme la pression atmosphérique ou l'humidité relative, sur les taux d'HbO₂. Or, comme il ne s'agit pas de l'objectif de la présente étude et comme les données nécessaires à l'établissement d'une telle relation n'ont pas été collectées, nous nous en tiendrons seulement à la mention de cette possible explication.

III.6. Absence d'une variation cyclique réelle du taux d'HbO₂ au niveau du disque optique

Au terme de ce qu'il a été mentionné jusqu'à présent, il semble que ni la variation d'estradiol, ni les autres facteurs potentiellement causaux ou contributifs ne soient reliés à la variation. La question se pose alors et pouvait d'ailleurs être prédite dès la présentation des résultats alors que les taux d'HbO₂ chez les sujets semblaient rarement varier : Se pourrait-il que l'irrigation sanguine du disque optique et, conséquemment, son oxygénation soient en réalité relativement stables durant le cycle menstruel? Cela rejoindrait d'ailleurs les résultats du groupe de chercheurs Karadeniz et al. 2001 qui ont montré par échographie Doppler qu'il n'y avait pas de changement des paramètres hémodynamiques de la circulation rétrobulbaire durant le cycle menstruel. Évidemment, comme ni cette dernière étude ni la nôtre ne se penche directement sur les mécanismes physiologiques tissulaires et cellulaires impliqués dans le contrôle du débit sanguin local, on ne peut conclure que des mesures

suggérant une constance du débit signifie que les estrogènes n'ont pas d'effet sur celui-ci. En fait, en considérant toutes les notions fondamentales énoncées à l'introduction, on peut concevoir que, dans des conditions physiologiques, l'effet des nombreux mécanismes d'autorégulation agissant sur le débit local, c'est-à-dire le réflexe myogénique, la réponse des CML au changement des concentrations d'adénosine, d'ATP et d'ions hydrogène, ainsi que la modulation de la réponse contractile des péricytes à divers stimuli en fonction des besoins métaboliques locaux, l'emporte sur toute autre influence. Cela signifierait donc que ce sont les besoins tissulaires qui déterminent finalement l'apport sanguin à l'organe.

En appui à cela, nous avons comparé les écarts types à la moyenne des mesures d'HbO₂ effectuées pour chaque participant, homme ou femme (figure 13). Comme on le sait, l'écart type est un indice de l'étendue d'une distribution de valeurs. Dans le contexte de l'expérience ici réalisée, il reflète l'importance des fluctuations des valeurs d'HbO₂ mesurées chez chaque individu. Ainsi, si les changements hormonaux cycliques chez les femmes avaient un lien, même si non statistiquement significatif, avec l'oxygénation du disque optique, on devrait observer des écarts types plus larges chez les sujets féminins que les hommes chez qui il n'existe pas de changements cycliques et importants dans les concentrations d'HSS. Or, il est évident sur la figure 13 que les écarts types sont très comparables d'un sujet à l'autre, et ce, peu importe le sexe de l'individu. Cela milite en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'estradiol, malgré ses effets vasculaires observés *in vitro*, n'est pas l'élément qui régule le débit sanguin à court terme au niveau du disque optique.

Il est à noter qu'une analyse statistique par ANOVA n'était pas possible pour les sujets masculins, leur nombre étant trop petit ($n=3$). On doit donc se satisfaire d'une observation descriptive des courbes de l'HbO₂ en fonction des jours d'expérimentation pour les trois hommes ayant participé à l'expérience (Figure 9). En considérant les marges d'erreurs, on en conclue qu'il n'y a pas de variation du taux d'HbO₂ à travers le temps chez les hommes, ce qui, sous réserve de l'absence d'une analyse statistique des données les concernant, en fait de bons sujets contrôles.

Il est intéressant de mentionner que, d'un point de vue physiologique et malgré l'hypothèse initiale du présent mémoire, l'absence d'une variation du taux d'HbO₂ au niveau du disque optique sur un intervalle de temps aussi court qu'un cycle menstruel n'est pas étonnante. En effet, la survenue de changements significatifs et rapides de l'oxygénation et de l'irrigation sanguine des structures de l'œil pourraient mettre à risque l'homéostasie locale en gênant le métabolisme cellulaire lors d'apports insuffisants. Une mauvaise irrigation de la rétine pourrait, par exemple, occasionner un renouvellement trop lent des pigments photosensibles des cônes et des bâtonnets et nuire à une vision normale de jour ou en conditions d'éclairage augmenté. Ainsi, l'indépendance de l'oxygénation du disque optique envers des changements cycliques relativement rapides d'hormones systémiques produites dans des conditions physiologiques pourrait être simplement un phénomène normal ayant pour but de protéger l'intégrité du disque optique en assurant l'homéostasie.

Enfin, une hypothèse peut expliquer qu'aucun changement du taux d'HbO₂ au niveau du disque optique n'ait pu être décelée, et ce, même si les changements hormonaux avaient provoqué des variations du débit sanguin. En se reportant à l'introduction, on se souvient de la formule du métabolisme :

$$M = Q * ([O_2]_A - [O_2]_V)$$

On constate que la différence artérioveineuse de la concentration en O₂ peut demeurer stable soit en conservant le débit pour un même métabolisme, soit en augmentant de manière proportionnelle à la fois le débit et le métabolisme. La première possibilité a été explorée dans le paragraphe précédent. Quant à la deuxième possibilité, elle implique que, si l'estrogène a provoqué une augmentation du débit au disque optique, il y également eu une augmentation du métabolisme. Cela suggère que l'activité cellulaire a augmenté soit en réaction à l'augmentation des apports en oxygène, ce qui serait étonnant, car, comme le démontre les nombreuses études présentées dans l'introduction, c'est généralement le débit qui est régulé en fonction des besoins métaboliques et non l'inverse, soit en raison d'une stimulation estrogénique. Cette dernière supposition est possible et pourrait permettre d'expliquer que des variations du débit sanguin aient pu être occasionnées par les variations des concentrations d'estrogènes sans qu'elles ne puissent être appréciables par la mesure de l'oxygénation. Cependant, l'hypothèse de l'augmentation concomitante du métabolisme et du débit demeure moins plausible d'un point de vue physiologique que celle de leur stabilité étant donné qu'il n'y a aucun avantage pour un organe à augmenter sa consommation d'énergie.

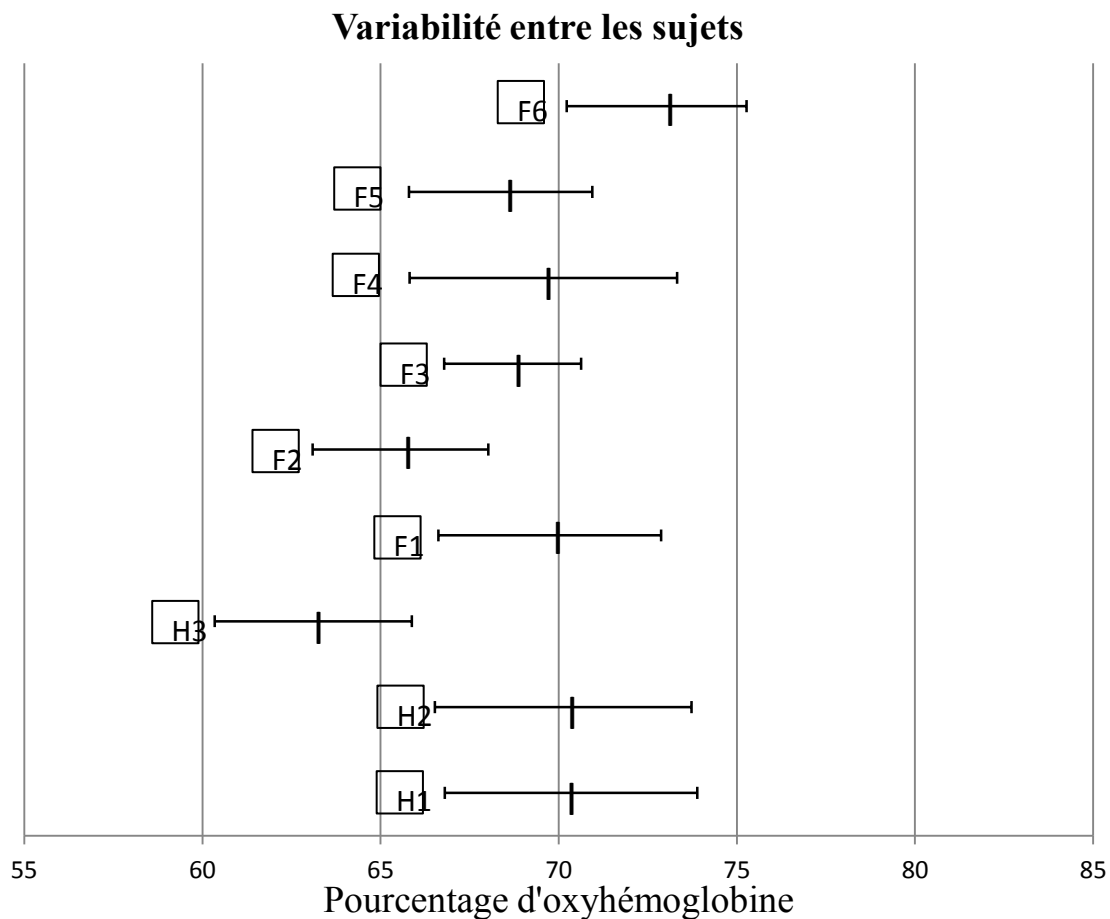


Figure 13 : Variabilité des mesures d'oxyhémoglobine entre les sujets participants à l'étude (femmes de F1 à F6 et hommes de H1 à H6) obtenue en calculant la moyenne du taux d'oxyhémoglobine mesuré sur le disque optique par la technique de réflectométrie durant la toute la période d'étude.

III.7. Augmentation de la fréquence des maladies oculaires chez les femmes ménopausées

Étant donné que la présente étude ne concerne pas directement la santé oculaire des femmes après la ménopause, nous ne nous y attarderons pas. Cependant, il est

important de préciser que malgré que la présente étude n'ait pas permis d'établir un lien entre les variations de la concentration d'estrogène durant le cycle menstruel et l'oxygénation du disque optique, cela est loin d'exclure une relation entre la diminution importante des niveaux d'estradiol chez les femmes ménopausées et l'accroissement du risque de maladies oculaires. En effet, rappelons que l'étude de la variation des taux d'HbO₂ durant le cycle menstruel concerne surtout les effets potentiels d'une régulation rapide, et isole donc surtout les actions non génomiques de l'estradiol. Ainsi, il est possible qu'un manque d'exposition chronique des tissus oculaires à une stimulation estrogénique engendre, par des effets génomiques, une diminution de l'irrigation de ces tissus comme l'ont démontré Deschênes et al. 2010.

Chapitre IV

Conclusion

IV. Conclusion

L'objectif de cette recherche était de mieux comprendre l'effet des hormones sexuelles endogènes sur l'oxygénation des lits capillaires du disque optique en fonction du cycle menstruel. L'hypothèse initiale était que le taux d'oxyhémoglobine devrait suivre l'évolution des niveaux d'estrogènes durant le cycle menstruel, car ces hormones favorisent la production d'oxyde nitrique, un puissant vasodilatateur. Or, les résultats de cette étude n'ont mis en évidence que de rares changements aléatoires du taux d'oxyhémoglobine mesuré sur le disque optique au cours du cycle menstruel. Il s'est également avéré que la variabilité des résultats obtenus chez les sujets féminins était comparable à celle observée chez les sujets masculins. Ces constatations rendent improbable l'existence d'une relation de dépendance entre l'oxygénation du disque optique et les variations cycliques en estrogènes chez les femmes en âge de procréer.

Lorsqu'on reconsidère l'ensemble des concepts physiologiques évoqués dans l'introduction, les conclusions de cette étude sont tout-à-fait plausibles. En effet, rappelons que plusieurs phénomènes locaux de régulation du débit existent de sorte à assurer un état métabolique relativement stable au niveau des différents tissus. Ainsi, et pour n'en citer que quelques exemples, que ce soit par l'intermédiaire du réflexe myogénique, de la réponse contractile des CML ou des péricytes à l'accumulation ou à l'élimination de différents métabolites, ou de l'effet de l'état de la respiration intracellulaire sur le potentiel membranaire, il est probable que les mécanismes locaux

de régulation, en constituant le dernier niveau où peut s'exercer une modulation du débit, maintiennent, au repos et dans des conditions physiologiques, une oxygénation stable du disque optique, et ce, malgré les changements hormonaux qui se produisent au cours du cycle menstruel chez la femme.

Enfin, il faut préciser que la présente étude, en mesurant les effets d'une variation quotidienne et cyclique des estrogènes, cerne principalement les actions non génomiques de ces hormones. Cela signifie qu'on ne peut se prononcer, à la lumière des résultats ayant émané de l'expérience ici présentée, sur les conséquences d'un changement durable des niveaux d'estrogènes ou de leur schème de variation. Par conséquent, et pour clore, les limitations de cette recherche, imposées par le choix de la population étudiée, soulèvent des questions dont l'intérêt est certain. Ainsi, les effets de la ménopause, des contraceptifs oraux et de l'hormonothérapie de remplacement sur les yeux demeurent des sujets dont l'approfondissement, dans un second temps, sera un pas de plus dans la compréhension et dans la préservation de la santé oculaire chez les femmes.

Bibliographie

Adelstein R.S., Hathaway D.R. (1979) Role of calcium and cyclic adenosine 3':5' monophosphate in regulating smooth muscle contraction. Mechanisms of excitation contraction coupling in smooth muscle. *Am J Cardiol* 44:783-7.

Alberts B., Bray D., Hopkin K., Johnson A., Lewis J., Raff M. et al. (2004) *L'essentiel de la biologie cellulaire*, Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 2^e édition.

Amory J.K., Bremner B.J. (2003) Regulation of testicular function in men: implications for male hormonal contraceptive development. *J Steroide Biochem Mol Biol.* 85(2-5):357-61.

Armaly M.F. (1965) On the Distribution of applanation pressure. Statistical features and the effect of age, sex, and family history of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 73:11–8.

Barton M., Yanagisawa M. (2008) Endothelin : 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol.* 86(8):485-98.

Binko J., Murphy T.V., Majewski H. (1998) 17Beta-oestradiol enhances nitric oxide synthase activity in endothelium-denuded rat aorta. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25:120-7.

Björnström L., Sjöberg M. (2004) Estrogen receptor-dependent activation of AP-1 via non-genomic signalling. *Nuclear Receptor*, 2:3.

Bayliss W.M., Starling E.H. (1902) The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 28:325– 53.

Brûlé J., Lavoie M.P., Casanova C., Lachapelle P., Hébert M. (2007) Evidence of a possible impact of the menstrual cycle on the reproducibility of scotopic ERGs in women. *Doc ophtalmol* 114(3):125-34.

Bukovsky A., Cekanova M., Caudle M.R., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. (2003) Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in

normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol. *Reprod Biol Endocrinol.* 6;1:13.

Chabbert-Buffet N., Bouchard P. (2002) The normal human menstrual cycle. *Rev Endocr Metab Disord.* 3(3):173-83.

Chen Z., Yuhanna I.S., Galcheva-Gargova Z., Karas R.H., Mendelsohn ME, Shaul PW (1999) Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest* 103:401-6.

Clifford PS, Hellsten Y. (2004) Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 97(1):393-403.

Corona G., Rastrelli G., Vignozzi L., Mannucci E., Maggi M. (2011) Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25: 337–353.

Creutzfeldt W. (2005) The [pre-] history of the incretin concept. *Regulatory Peptides* 128 87– 91.

Deschênes C., Descovich D., Moreau M., Granger L., Kuchel G.A., Mikkola T., Chemtob S., Vaucher E., Lesk M.R. (2010) Postmonopausal hormone therapy increases retinal blood flow and protects the retinal nerve fiber layer. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* vol. 51, No.5.

Diaconu V. (2009) Multichannel spectrophotometry: a noninvasive method for assessment of on-line hemoglobin derivatives. *Applied Optics* vol 48, No 10.

Dodge, A. B., Hechtman, H. B., and Shepro, D. (1991). Microvascular endothelial-derived autacoids regulate pericyte contractility. *Cell Motil. Cytoskeleton* 18, 180–188.

Dubey R.K., Oparil S., Imthurn B. et Jackson E.K. (2002), Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular research* 53, 688-708.

Toker E., Yenice O., Akpınar I., Aribal A., Kazokoglu H. (2003) The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. *Acta Ophthalmol. Scand.* 81: 617–624.

Ehler E., Kdrihuber G., Bauer H.C. (1995) Draeger A. Heterogeneity of smooth muscle-associated proteins in mammalian brain microvasculature. *Cell Tiss Res* 279:393-403.

Feletou M., Vanhoutte P.M. (2006) Endothelium-derived hyperpolarizing factor: where are we now? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1215-25.

Freeman E.E., Munoz B., Schein O.D., West S.K. (2001) Hormone replacement therapy and lens opacities: the Salisbury Eye Evaluation project. *Arch Ophthalmol.* 119: nr. 11: 1687-1692.

Gardner D.G., Shoback C. (2007) *Basic & Clinical Endocrinology*, États-Unies : Mc Graw Hill, huitième édition.

Giuffrè G., Di Rosa L., Fiorino F., Bubella D.M., Lodato G. (2007) Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women, *Cornea*, 26, pp. 144-146.

Gupta P.D., Kaid Johar S.R., Nagpal K., et Vasavada A.R. (2005), Sex Hormone Receptors in the Human Eye, *Surv Ophthalmol* 50:274–284.

Guttridge N. (1994) Changes in ocular and visual variables during the menstrual cycle. *Ophthalm Physiol Opt* 14:38–48.

Guyton A.C., Hall J.E. (2006) *Text book of medical physiology*. Philadelphia. Elsevier saunders, eleventh edition.

Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M. et al. (2007) Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings* 82: 29–39.

Haefliger I.O., Meyer P., Flammer J., Lüscher T.F. (1994) The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol.* 39(2):123-32.

Hamilton, N.B. and Attwell, D. (2010) Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nature Reviews Neuroscience* 11, 227-238.

Henry W. (1802) *Experiments on the Quantity of Gases absorbed by Water, at different Temperatures, and under different Pressures.* Royal society publishing.

Hennen G. (2001) *Endocrinologie*, Belgique : Sciences médicales, Série Claude Bernard, De Boeck Université, 1^{er} édition.

Herman I.M. D'Amore P.A. (1985) Microvascular pericyte~ connn muscle and nonmuscle actins. *J Cell Biol* 101:43- 52.

Hirschi KK, D'Amore PA. (1996) Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res.* 32:687–698.

Hoffbrand A.V., Moss P.A.H., Pettit J.E. (2006) *Essential Haematology*. London: Blackwell Publisching, Fifth edition.

Hulsman C.A., Werendorp I.C., Ramrattan R.S., Wolfs R.C., Witteman J.C., Vingerling J.R., Hofman A., De Jong P.T. (2001) Is open-angle glaucoma associated with early menopause? The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 154, n° 2: 138-144.

Jones T.H. (2010) Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends in Endocrinology & Metabolism* [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20381374.

Joyce N.C., Haire M.F., Palade G.E. (1985) Contractile proterns in pericytes. Immunoperoxidase localization of tropom)osin. *I Cell Binl* 100: 1379-86.

Kelley, C., D'Amore, P., Hechtman, H. B., and Shepro, D. (1988). Vasoactive hormones and cAMP affect pericyte contraction and stress fibres in vitro. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 9, 184–194.

Klabunde R.E. (2011) *Cardiovascular Physiology Concepts*. Ohaio: Lippincott Williams & Wilkins, second edition.

Klein, R., Klein, B., Jensen, S., & Meuer, S.M. (1997) The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 104(1), 7-21.

Klein B.E.K. (2001) Reflections on Sex-Related Risk of Eye Disease. *Arch Ophthalmol*. 119:428-429.

Klein R., Klein B., Jensen S., & Meuer, S.M. (1997) The five-year incidence and progression of age-related maculopathy : The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 104(1), 7-21.

Kuiper G.G., Lemmen J.G., Carlsson B., Corton J.C., Safe S.H., van der Saag P.T., van der Burg B., Gustafsson J.A. (1998) Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139:4252-63.

Lamontagne D., Konig A., Bassenge E., Busse R (1992) Prostacyclin and nitric oxide contribute to the vasodilator action of acetylcholine and bradykinin in the intact rabbit coronary bed. *J Cardiovasc Pharmacol* 20:652-7.

Lang G.K. (2002) *Ophtalmologie*, France: Atlas de poche en couleur, édition Maloine.

Laudet V. (1997) Evolution of the nuclear receptor superfamily: early diversification from an ancestral orphan receptor. *J Mol Endocrinol* 19:207-26.

Leske M.C., Wu S.Y., Nemesure B., et al (2004) Nine-year incidence of lens opacities in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 111:483–90.

Lilly L.S. (2007) *Pathophysiology of heart disease*. Massachusetts, Boston: Lippincott Williams & Wilkins, fourth edition.

Livingston P.M., Guest C.S., Stanislavsky Y., et al (1994) A population based estimate of cataract prevalence: the Melbourne Visual Impairment Project experience. *Dev Ophthalmol* 26:1–6.

- Markhotina N., Liu G.J., Martin D.K. (2007) Contractility of retinal pericytes grown on silicone elastomer substrates is through a protein kinase A-mediated intracellular pathway in response to vasoactive peptides. *IET Nanobiotechnol.* 1(3):44-51.
- Matsugi T., Chen Q., Anderson D.R. (1997) Contractile responses of cultured bovine retinal pericytes to angiotensin II. *Arch Ophthalmol.* 115(10):1281-5.
- Matsumoto A.V., Bremner W.J. (1984) Modulation of Pulsatile Gonadotropin Secretion by Testosterone in Man. *J Clin Endocrinol Metab.* 58(40):609-14.
- McCarty C.A., Bansal A.K. and Livingston P.M. et al. (1998) The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia, *Ophthalmology* 105, pp. 1114–1119.
- Mendelsohn M.E., Karas R.H. (1999) The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340:1801-11.
- Moherman D.E., Heller L.J. (2006) *Cardiovascular physiology*. United States. Lang Physiology series, McGraw Hill, sixth edition.
- Monje P., Boland R. (1999) Characterization of membrane estrogen binding proteins from rabbit uterus. *Mol Cell Endocrinol* 147:75-84.
- Ogueta S.B., Schwartz S.D., Yamashita C.K., et al (1999) Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1906–11.
- Pappas T.C., Gametchu B., Watson C.S. (1995) Membrane estrogen receptors identified by multiple antibody labeling and impeded-ligand binding. *Faseb J* 9:404-10.
- Pitteloud N., Dwyer A.A., DeCruz S., Lee H, Boepple P.A., William F. Crowley W.F., Jr., and Hayes F.J. (2008) The Relative Role of Gonadal Sex Steroids and Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Frequency in the Regulation of Follicle-Stimulating Hormone Secretion in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(7): 2686.

Power R.F., Mani S.K., Codina J., Conneely O.M., O'Malley B.W. (1991) Dopaminergic and ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *Science* 254:1636-9.

Ralevic V., Burnstock G. (1998) Receptors for Purines and Pyrimidines. *Pharmacol Rev.* 50(3):413-92.

Ray CJ, Abbas MR, Coney AM, Marshall JM.(2002) Interactions of adenosine, prostaglandins and nitric oxide in hypoxia-induced vasodilatation: in vivo and in vitro studies. *J Physiol.* 1; 544(Pt 1):195-209.

Reber, F., Gersch, U., and Funk, R. W. (2003). Blockers of carbonic anhydrase can cause increase of retinal capillary diameter, decrease of extracellular and increase of intracellular pH in rat retinal organ culture. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 241, 140–148.

Remington L.A. (2005) *Clinical Anatomy of the Visual System*. Butterworth-Heinemann, 2nd Edition.

Rensen S.S., Doevendans P.A., van Eys G.J. (2007) Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity. *Neth Heart J.* 15(3):100-8.

Risk factors for neovascular age-related macular degeneration (1992) The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol.* 110: 1,701-1,708.

Rhodin JAG, Fujita H. (1989) Capillary growth in mesentery of normal young rats. Intravital video and electron microscope analyses. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2 I : I-34.

Safo M.K., Ahmed M.H., Ghatge M.S., Boyiri T. (2011) Hemoglobin–ligand binding: Understanding Hb function and allostery on atomic level. *Biochim Biophys Acta.* 1814(6):797-809.

Sakagami K., Wu D. M., Puro D. G. (1999). Physiology of rat retinal pericytes: modulation of ion channel activity by serum-derived molecules. *J. Physiol.* 521(Pt 3), 637–650.

Sator M.O., Joura E.A., Frigo P., Kurz C., Metka M., Hommer A., Huber J.C. (1997) Hormone replacement therapy and intraocular pressure. *Maturitas* 28, n° 1: 55-58.

Schaumberg D.A., Sullivan D.A., Buring J.E., Dana M.R. (2003) *Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol* 136: 318–326.

Schonfelder, U., Hofer, A., Paul, M., and Funk, R. H. (1998). In situ observation of living pericytes in rat retinal capillaries. *Microvasc. Res.* 56, 22–29.

Shepro D. and Morel N.M. (1993) Pericyte physiology. *FASEB J.* 7(11):1031-8.

Singh S., Shaul P.W., Gupta P.D. (2002) Conventional estrogen receptors are found in the plasmamembrane of vaginal epithelial cells of the rat. *Steroids* 67:757–64.

Smaje, L.H., Fraser P.A., and Clough G. (1980) The distensibility of single capillaries and venules in the cat mesentery. *Microvasc. Res.* 20: 358–370.

Starling E.H. (1905) The Cronian Lectures on the chemical correlation of the functions of the body. *Lancet* 2:339–41, 423–25, 501–03, 579–83.

Swayne G.T., Smaje L.H., Bergel D.H. (1989) Distensibility of single capillaries and venules in the rat frog mesentery. *Int J Microcirc Clin Exp* 8: 25–42.

Suzuki T., Kinoshira Y., Tachibana M., et al. (2001) Expression of sex hormone receptors in human cornea. *Curr Eye Res.* 22:28-33.

Tilton R.G., Kilo C., Williamson J.R. (1979) Pericyte-endothelial relationships in cardiac and skeletal muscle capillaries. *Microvasc Res.* 18:325–335.

Toribatake Y, Tomita K, Kawahara N, Baba H, Ohnari H, Tanaka S. (1997) Regulation of vasomotion of arterioles and capillaries in the cat spinal cord: role of alpha actin and endothelin-1. *Spinal Cord.* 35(1):26-32.

Verbeken C. (2003) Influence des récepteurs oestrogéniques sur la vision. *LOUVAIN MED* 122: 217-220.

Versura P., Campos E.C. (2005) *Menopause and dry eye. A possible relationship. Gynecol Endocrinol* 20: 289–298.

Versura P., Fresina M., Campos E.C. (2007) *Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry eye. Gynecol Endocrinol*, Vol. 23, No. 7, Pages 385-390.

Vucea V., Bernard P.J., Sauvageau P. et Diaconu V. (2011) Blood oxygenation measurements by multichannel reflectometry on the venous and arterial structures of the retina. *APPLIED OPTICS*. Vol. 50, No. 26.

Webb C.M., Adamson D.L., de Zeigler D. & Collins P. (1999) Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 83: 437–439.

Weinberger S.E., Cockrill B.A., Mandel J. (2008) *Principales of Pulmonary Medicine*. United States of America: Saunders, fifth edition.

Yamanishi, S., Katsumura, K., Kobayashi, T., and Puro, D. G. (2006). Extracellular lactate as a dynamic vasoactive signal in the rat retinal microvasculature. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290: H925–H934.

Ying S.Y. (1988) Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev.* 1988 May;9(2):267-93.

Yu J., Akishita M., Eto M. et al. (2010) Androgen receptor-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: role of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway. *Endocrinology* 151: 1822–1828.

Annexe

Annexe I

Les concentrations hormonales normales chez l'être humain selon Gardner DG et Shoback C (2008)

Test	source	Âge & conditions	Unité conventionnelle
Estradiol	Sérum	Homme adulte Femme en âge de procréation Début de la phase folliculaire Fin de la phase folliculaire Pic de la moitié du cycle Phase lutéale Femme poste ménopausée	10-50 pg/ml 20-150 pg/ml 40-350 pg/ml 150-750 pg/ml 30- 450 pg/ml < 20 pg/ml
Hormone folliculostimulante (FSH)	Sérum ou plasma	Homme adulte Femme en âge de procréation Phase folliculaire Pic de la moitié du cycle Phase lutéale Femme poste ménopausée	1-8 IU/L 4-13 IU/L 5-22 IU/L 2-13 IU/L 20-138 IU/L
Hormone lutéinisante (LH)	Sérum ou plasma	Homme adulte Femme en âge de procréation Phase folliculaire Pic de la moitié du cycle Phase lutéale Femme poste ménopausée	0,95-5,60 IU/L 1,68-15,0 IU/L 21,9-56,6 IU/L 0,61-16,0 IU/L 9,0-52 IU/L
Progestérone	Sérum ou plasma	Homme adulte Femme en âge de procréation Phase folliculaire Pic de la moitié du cycle Phase lutéale Femme poste ménopausée	< 1,4 ng/ml < 1,4 ng/ml 3,3-26 ng/ml 4,4-28 ng/ml < 0,7 ng/ml
Testostérone	Sérum	Homme adulte Femme en âge de procréation Femme post ménopausée	260-1000 ng/dL 15- 70 ng/dL 5-51 ng/dL

Annexe II

Formulaire de consentement

Titre de l'étude :

Étude sur l'oxygénation des lits capillaires du disque optique au cours du cycle menstruel chez les femmes

Chercheur responsable :

Vasile Diaconu, Ph.D. (Génie biomédical)

Je, (nom en lettres moulées du sujet) _____ déclare avoir pris connaissance du sujet de l'étude, en avoir discuté avec (nom de l'investigateur en lettres moulées) _____ et comprendre le but, la nature, les avantages, les désavantages, les risques et les inconvénients de l'étude en question.

Je comprends que je recevrai une compensation financière à la fin de chaque séance.

Après réflexion et un délai raisonnable, je consens librement à prendre part à cette étude. Je sais que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.

Signature du sujet : _____

Date : _____

Je, (nom de l'investigateur en lettre moulées) _____ déclare
avoir expliqué le but, la nature, les risques et les inconvénients de l'étude à (nom en
lettres moulées du sujet) _____

Signature de l'investigateur : _____

Date : _____

Témoin (nom en lettre moulées) : _____

Signature du témoin : _____

Date : _____

Signature du chercheur responsable : _____

Date : _____

Annexe III

Questionnaire médical

Date (j/m/a) : _____ **Code du sujet :** _____

- Avez-vous une maladie chronique?

Oui ☐

Non ☐

(Par exemple : diabète mellitus, HTA non contrôlée ($>160/100$), hypercholestérolémie (cholestérol total $> 200\text{mg/dl}$), maladie cardiovasculaires, pulmonaires, de la périphérie vasculaire ou rénales)

- Avez-vous une anomalie ou une maladie oculaire détectée par un optométriste ou par un ophtalmologiste?

Oui ☐

Non ☐

(Par exemple : glaucome, amblyopie, strabisme, nystagmus, cas avancés de cataractes, dystrophie ou anomalies cornéennes).

- Avez-vous des symptômes de sécheresse oculaire?

Oui ☐

Non ☐

- Prenez-vous des médicaments ?

Oui

Non ☐

Si oui lesquels?

Pour les femmes uniquement

- Prenez-vous des pilules contraceptives ?

Oui

Non ☐

Si oui lesquels?

N.B. Ces informations demeureront confidentielles

Annexe IV

Questionnaire pour les femmes sur le cycle menstruel

Date (j/m/a) : _____ **Code du sujet :** _____

- Cycle menstruel régulier :
Oui ☐
Non ☐
- Durée du cycle :
- Durée des menstruations :
- 1^{er} jour des dernières menstruations :
- Saignements entre les menstruations (« spotting ») :
Oui ☐
Non ☐
Si oui, à quel(s) moments du cycle :

Test de l'hormone lutéinisante (LH)

- | | | | | |
|---|----------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ➤ | Date (j/m/a) : | | | |
| | Niveau de LH : | faible <input type="checkbox"/> | moyen <input type="checkbox"/> | élevé <input type="checkbox"/> |
| ➤ | Date (j/m/a) : | | | |
| | Niveau de LH : | faible <input type="checkbox"/> | moyen <input type="checkbox"/> | élevé <input type="checkbox"/> |
| ➤ | Date (j/m/a) : | | | |
| | Niveau de LH : | faible <input type="checkbox"/> | moyen <input type="checkbox"/> | élevé <input type="checkbox"/> |
| ➤ | Date (j/m/a) : | | | |
| | Niveau de LH : | faible <input type="checkbox"/> | moyen <input type="checkbox"/> | élevé <input type="checkbox"/> |
| ➤ | Date (j/m/a) : | | | |
| | Niveau de LH : | faible <input type="checkbox"/> | moyen <input type="checkbox"/> | élevé <input type="checkbox"/> |

N.B. Ces informations resteront confidentielles

Annexe V

Questionnaire sur les habitudes de vie et sur les sources pouvant influencer les résultats de l'évaluation de l'oxygénation du disque optique

Date (j/m/a) : _____ **Code du sujet** : _____

- Depuis combien d'heures êtes-vous levé(e)? _____
- À quand datent votre dernier repas et votre dernière consommation de liquides? _____
- Avez-vous consommé du café aujourd'hui?
 Oui ☐
 Non ☐
 Si oui, en quelle quantité? _____
- Avez-vous consommé de l'alcool hier soir ou aujourd'hui ?
 Oui ☐
 Non ☐
 Si oui, en quelle quantité? _____
- Avez-vous consommé des drogues dernièrement?
 Oui ☐
 Non ☐
 Si oui, en quelle quantité et lesquelles? _____
- Venez-vous de faire du sport?
 Oui ☐
 Non ☐
 Si oui, lequel ? _____ Pendant combien de temps? _____
- Comment noteriez-vous votre niveau de stress aujourd'hui sur 10 (1 signifiant que vous n'êtes nullement stressé(e) et 10 que vous l'êtes énormément)? _____
- Observations : _____

N.B. Ces informations demeureront confidentielles